NOËL FIESSINGER

PHYSIO-PATHOLOGIE DES TRAVERSÉES CHIMIQUES ET BACTÉRIENNES DANS L'ORGANISME



MASSON ET Cie, ÉDITEURS


22900319911



PHYSIOPATHOLOGIE
DES TRAVERSÉES
CHIMIQUES ET BACTÉRIENNES
DANS L'ORGANISME

A LA MÊME LIBRAIRIE

NOËL FIESSINGER
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée,
Médecin de la Charité.

PHYSIOPATHOLOGIE

DES

TRAVERSÉES

CHIMIQUES ET BACTÉRIENNES

DANS L'ORGANISME



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, 120
1934

PHYSIOPATHOLOGIE

DES

TRAVERSÉES CHIMIQUES ET BACTÉRIENNES

INTRODUCTION

La médecine moderne est en constante transformation. Les opinions d'hier ne sont pas celles de demain. Le progrès biologique impose des réformes. Or, la médecine, but ultime de toute découverte, étudiant l'acte morbide et cherchant à en corriger la gravité, tire son profit de tout ce que lui apportent les sciences d'analyse, qu'il s'agisse de chimie, de physique ou de bactériologie. Il faut pour que ce profit soit complet, que l'adaptation médicale soit longuement réfléchie. Le phénomène morbide échappe en effet beaucoup plus que le phénomène normal aux lois immuables des sciences exactes. On peut dire que la vie est une résistance aux lois mathématiques, que dire de cette vie quand elle est anormale ? Combien par exemple les études modernes ont découvert de complexité au simple symptôme des œdèmes ? Il était si facile de les comprendre avec les lois d'osmose des cristalloïdes, que la rétention chlorurée avait couronnées ! Et l'équilibre calcémique, comme il se complique par l'intervention des vitamines et des hormones parathyroïdiennes ! Et la guérison des maladies infectieuses, comme elle devient surprenante après la notion des bactério-

pexies ! Autant de sujets, autant de problèmes. C'est une erreur de croire que la médecine est définitivement libérée de ses assises biologiques. Et c'est dans le but d'établir au contraire cette liaison plus intime que j'ai choisi comme sujet de mon cours de 1933-1934, l'étude des traversées de l'organisme. Quoi de plus riche en enseignement que de voir comment certaines substances ou certains corps traversent l'organisme, comment celui-ci s'y adapte, réagit, fléchit, comment la pathologie en découle ? Certes, voilà un vaste programme ; je n'ai pu dans ce livre qu'aborder quelques traversées. La traversée de l'organisme, et, en cela, je n'entends que la traversée humorale et tissulaire et non la traversée digestive que j'ai systématiquement laissée de côté, c'est un monde. C'est toute la physiologie, toute la pathologie. Je n'ai pas la prétention de traiter en entier un sujet aussi vaste. Mais j'ai parcouru quelques trajectoires simples et ce faisant, j'ai essayé de tirer profit des recherches modernes. Cette manière de faire a l'approbation des médecins et des étudiants qui ont suivi mon cours et à qui je dédie ce livre.

Mars 1934.

CHAPITRE PREMIER

LES TRAVERSÉES DE L'ORGANISME

Dans le règne végétal comme dans le règne animal, la conservation des espèces et des individus est assurée par un processus de défense permanente. De sa naissance à sa mort, l'individu est en éternelle lutte. Avec une constance régulière, il vit en alerte, les défaillances de cette alerte constituant la pathologie. On peut considérer la maladie, en effet, comme le conflit d'un organisme et d'un agent extérieur. l'organisme défendant sa personnalité, l'agent extérieur lui faisant perdre cette personnalité.

La conservation est obtenue par la réalisation de deux modes réactionnels :

L'utilisation,
La non-utilisation qui se manifeste de deux façons : { le refus ; le rejet.

Prenons un être monocellulaire, un leucocyte, par exemple, et étudions ses réactions. Plaçons dans son voisinage un grain microscopique d'amidon. Le leucocyte se dirige, par un pseudopodisme actif, vers le grain d'amidon ajouté, par une force curieuse que l'on a nommée le chimiotactisme. Mais ce mot ne fait que voiler notre ignorance. Cette orientation n'est pas un fait d'éducation, il n'y a pas de souvenir cellulaire dans le sens que lui donne MÉTALNIKOFF. La cellule n'a jamais, dans sa vie antérieure, personnelle ou ancestrale, subi de semblables influences. Il faut admettre que certaines substances émettent des ondes d'un genre inconnu que reçoit la cellule et qui dirigent son orientation et sa marche. La cellule possède des récepteurs que nous ignorons et les substances inorganiques émettent des ondes dont nous ignorons encore plus la nature. Il y a donc deux phénomènes dans le chimiotactisme qui appartiennent chacun à l'objet observé. L'élément

vivant a comme caractéristique la réceptivité. Or, cette réceptivité est indispensable à la vie. Chaque être humain s'organise dans ce but, pour aboutir à l'utilisation. Se déplaçant dans l'espace, l'être cherche sa nourriture. Reprenons nos leucocytes, nous les voyons facilement, dans les films admirablement recueillis par mon collègue à la *Société de Biologie*, Comandon, de l'Institut Pasteur (1), se grouper autour du grain d'amidon, formant un amas réfringent ; dans cette masse grouillante impossible de distinguer les individus. C'est la curée. Chaque cellule cherche à s'introduire dans les fissures du grain d'amidon, pour le dissocier, pour le fragmenter. Puis la masse réfringente s'étale. Les leucocytes reprennent leurs formes, chacun a incorporé un grain d'amidon que l'on voit facilement à son intérieur. Ils se séparent et entraînés par des pseudopodes moins actifs, ils s'éloignent pendant que les grains d'amidon se fondent lentement dans leur cytoplasme. Or, cette fonte du grain d'amidon est la traduction de l'utilisation, l'amidon est une polyose ou polysaccharide ; sous cette forme, il n'est pas incorporable dans le cytoplasme, le leucocyte sécrète une diastase, amylase, qui transforme ce polyose en monose, et surtout en glucose, sucre en C^6, qui est une molécule simple et assimilable par tout organisme. Le leucocyte brûlera ce glycose, en tirera de l'activité et de la chaleur. C'est, vu sous le jour le plus simple, le processus de l'alimentation.

Etudions de même, sur le film cinématographique, le comportement du leucocyte en face d'une particule de charbon. Cette substance n'est pas assimilable, pas transformable. Il lui arrive cependant de l'incorporer, pourrait-on dire, par erreur. Mais les êtres vivants ne sont pas parfaits dans leur mode réactionnel. Ils se trompent. Peut-être à la longue, ces erreurs engendrent-elles l'éducation du souvenir. Mais le souvenir de l'être monocellulaire est réduit au minimum ! Donc, le leucocyte incorpore la particule de charbon, mais c'est pour la rejeter plus tard. C'est le rejet.

Le *refus*, c'est l'éternelle vie de l'être monocellulaire, la cellule baigne dans un milieu dont elle refuse le plus grand nombre des particules figurées ou des corps non figurés. Le refus autant que l'utilisation est un phénomène vital. La cellule, qui, passive, se laisse pénétrer, est une

(1) Grâce à l'obligeance du Dr Comandon, ces films ont été projetés à la Faculté de Médecine.

cellule morte et même j'irai plus loin, la cellule qui obéirait aux lois physiques sans résistance, et je pense aux lois de l'osmose, ne peut conserver son homogénéité et par là sa vie. La vie est le *primum movens* de cette résistance et ne peut s'en séparer.

Vous voyez ainsi se dégager les différents processus de personnalité biologique.

Chez les êtres organisés, le développement de ces processus est aidé par la différenciation, par l'éducation personnelle et ancestrale, par le souvenir. Discriminer ce qui doit être et peut être utilisé pour la nutrition. Conserver le souvenir des phénomènes d'utilisation. Les réaliser de la façon la plus parfaite. Rejeter les déchets. Refuser ce qui n'est pas utilisable et si, ou par erreur, ou par effraction, le corps étranger animé ou inanimé pénètre, le détruire par un phénomène dont la complexité varie suivant les circonstances, ou le rejeter par des émonctoires. L'organisme élevé s'est fortifié dans ses barrières, dans ses obstacles, dans ses foyers de transformation. Riche par une expérience infinie, l'élément organisé se défend par son passé. Une défaillance dans son souvenir, ou dans l'utilisation de son souvenir et c'est la maladie. Si bien que faire une étude des traversées de l'organisme, par les substances alimentaires, indifférentes, toxiques, ou par les éléments vivants, comme les bactéries ou les protozoaires, revient en somme à entrevoir une grande partie de la pathologie. Nous étudierons le comportement normal et par sa déformation nous comprendrons le déterminisme de l'état morbide.

Je vous disais que le but de la vie individuelle était de conserver la *constance régulière du milieu intérieur* (ACHARD et LOEPER). Or, l'organisme vit, donc consomme. S'il ne se nourrit pas, l'équilibre chimique de ce milieu intérieur ne peut être maintenu. Dans cet équilibre interviennent des substances minérales, des protides et des lipides pour ne parler que des principales. Or, si parmi les substances minérales se différencient des substances tampons qui maintiennent le niveau du *p*H l'équilibre des substances organiques est véritablement merveilleux. Je vous résumerai à ce sujet les recherches que je viens de faire avec mon excellente collaboratrice, Mlle S. GOTHIÉ. Nous pratiquons, sur des chiens, des plasmaphérèses dans le but d'obtenir une anémie plasmatique. On enlève ainsi à chaque animal, matin et soir, 150 à 250 centimètres cubes de sang, dont on retire le plasma pour n'injecter que les hématies avec un sérum minéral. On arrive ainsi à retirer en dix-huit

à dix-neuf jours de 3 à 5 litres de plasma. Ces animaux sont nourris régulièrement avec du pain et de la viande. Mais la déperdition est si brutale qu'au début l'organisme surpris baisse son indice de réfraction sérique, et voit le taux de ses protides s'abaisser. Nous avons vu dans ces cas se réaliser un véritable *coup de frein* dans la chute de

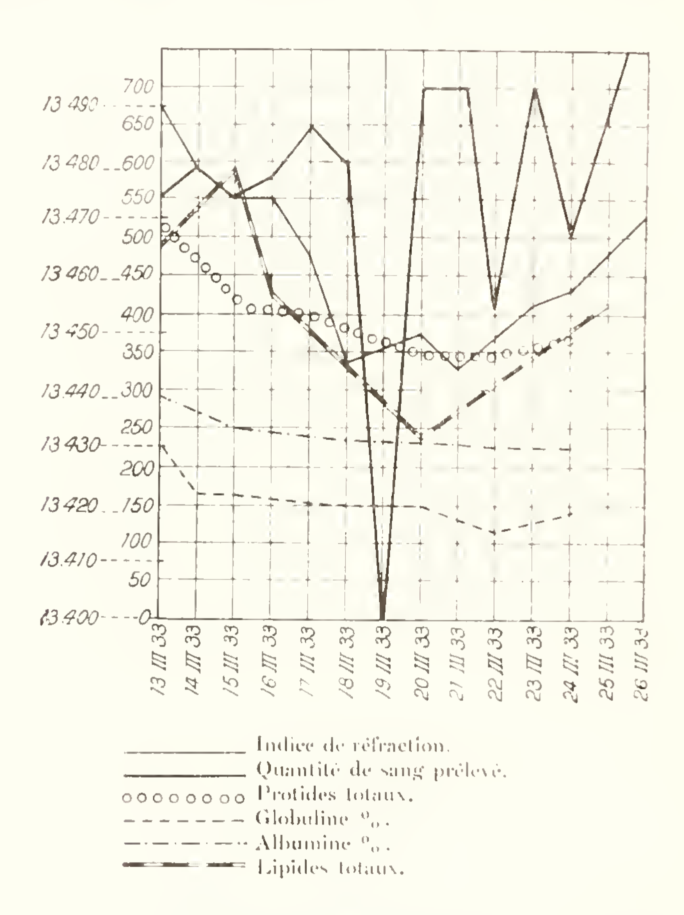


Fig. 1. — Courbe des bouleversements plasmatiques observés dans les plasmaphérèses.

l'indice de réfraction par l'augmentation des lipides. Mais les protides se réparent fig. 1 et 2. Malgré la continuation de la saignée plasmatique se réalise un équilibre du milieu intérieur par une *néoformation abondante et croissante* des protides. Celle-ci ne tarde pas à épuiser les viscères comme la rate, le foie et les reins, qui certainement jouent un rôle dans cette réparation. Comme fin à cet effort réactionnel, on observe une dégénérescence hépatique et rénale.

Ces expériences font saisir sur le vif le formidable effort pour le

maintien de l'équilibre dans le milieu intérieur. Ce que nous fait saisir cette expérience n'est que l'expression révolutionnaire d'un effort constant.

Comment se réalise cet équilibre du milieu intérieur? Comment ce plasma n'est-il qu'un bain nutritif et jamais nocif? C'est ce que nous allons comprendre en parcourant les différentes étapes de la traversée organique.

Une notion s'impose d'abord, celle des *barrières*. Qu'il s'agisse de

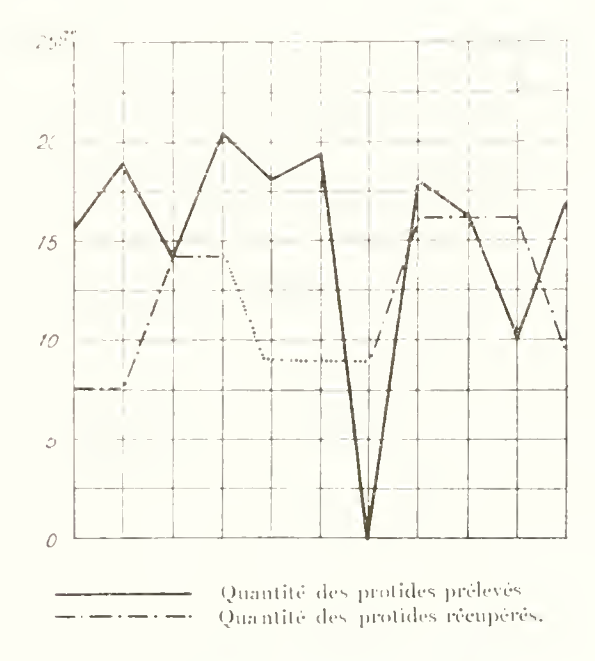


Fig. 2. — Courbe des protides.

tégument externe, ou de muqueuses ou tégument interne, les revêtements opposent à la pénétration des substances hétérogènes une certaine résistance. Cette résistance semble au point de vue de la chimie organique se faire en raison directe de la grosseur des molécules. Prenons l'exemple des protides. Dans le tube digestif, l'absorption directe de ces protides ne se fait pas sans une transformation et celle-ci consiste dans la segmentation de la molécule. Les sucs digestifs assurent cette segmentation. Des molécules plus petites s'en dégagent, polypeptides, aminoacides. Celles-ci peuvent sous cette forme traverser la barrière intestinale. Mais encore cette traversée se produit-elle lentement. J'ai montré avec mes collaborateurs M. Herbain et R. Lancon, comme

Kotschneff et Martens, qu'après l'ingestion de peptone on observe une élévation courte, mais évidente des polypeptides dans la veine porte. Mais ces substances qui vont former une part importante des substances nutritives ne sont pas les seules. Le même processus de segmentation des molécules se fait pour les polyoses qui ne sont absorbées que sous forme de monoses et de même pour les lipides qui sont dissociées en glycérine et en acides gras. Pour franchir la barrière d'absorption, il est donc nécessaire de commencer une œuvre de dissociation. La barrière intestinale prend de la sorte l'aspect d'un filtre à petit grain. La peau est au contraire une barrière chimiquement à peu près infranchissable. Mais ces téguments sont exposés à des *effractions* ; dans un schéma peut-être plus théorique que réel on peut admettre que ces effractions peuvent être organiques ou fonctionnelles. En tout cas, elles peuvent permettre l'issue dans l'organisme de substances indésirables inanimées ou animées. La constance organique est compromise. Les postes d'épuration entrent en jeu.

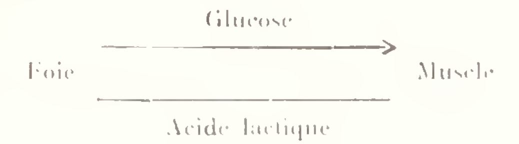
Les *postes d'épuration* de l'organisme sont nombreux : ganglions, rate, foie, poumons, glandes endocrines, tous participent à la reprise de l'équilibre humoral. Tous ont pour but l'arrêt d'abord, la *pexie*, la destruction avec ou sans utilisation, la *lyse*. La pexie se fait aussi bien pour les éléments figurés que pour les éléments non figurés. Injectons par voie sous-cutanée une substance en suspension colloïdale, comme de l'encre de chine ou du collargol. Les fines particules de cette substance indésirable et inutilisable vont être fixées par tout un système cellulaire, le système réticulo-endothélial : cellule réticulée de la rate, des ganglions, cellule endothéliale de la capsule surrénale, du corps thyroïde, cellule étoilée du foie.

Voilà un poste d'épuration bien dispersé, c'est un système et non un organe. Mais cette hétéropexie est aussi réalisée par des organes. Le foie joue certainement un rôle dominant, et ceci aussi bien pour les substances chimiques, grosses molécules peptidiques, sucres en C^6, que pour les substances toxiques, diminution de la toxicité des produits quand, au lieu d'être injectés par la circulation générale, ils sont injectés dans la circulation porte. Mais cette pexie, comme je l'ai montré, ne se fait pas, comme on l'avait admis longtemps, pour les grosses molécules peptidiques, au premier passage, il faut plusieurs passages, si bien que la pexie ne se fait pas à la façon d'un arrêt, mais à la façon d'une sédimentation. Ce qui peut être anormal, ce n'est pas le pas-

sage, mais l'importance et la durée de ce passage. La défaillance fonctionnelle des postes d'épuration se manifeste par le temps mis à réaliser leur but dans le temps. Et cette façon d'envisager les phénomènes nous a fait mettre en relief la *pathologie inapparente des mises en charge* qui précède et accompagne toute défaillance fonctionnelle des épurateurs.

La *lyse*, c'est l'aboutissant de l'acte précédent. Cette lyse est en fonction de la possibilité cellulaire et celle-ci est en fonction de l'accoutumance, donc du souvenir. Prenons une pénétration inaccoutumée, comme celle de l'encre de chine, de l'argent colloïdal, du bleu trypan, la cellule réticulée s'en charge, mais ne peut en assurer la lyse. Elle conserve son fardeau, en assurant au ralenti ses fonctions à venir. C'est ce que l'on appelle en expérimentation le blocage du système réticulo-endothélial. Je l'ai vu persister dans les cellules de Kupffer jusqu'à huit mois après une injection d'encre de chine.

Opposons à cette cellule chargée de ces grains, celle qui se charge de débris protéiques ou hémoglobiniques, c'est en quelques jours qu'elle s'en débarrasse par lyse. Mais il s'agit de protides et des glycides, et à l'égard de ces substances, l'organisation de l'épuration déjà si réelle, chez les monocellulaires, atteint un haut degré de perfection. C'est la curieuse désintégration des amino-acides dans le foie, leur désamination, d'où l'uréogénie d'une part et la libération d'acides alcools comme l'acide lactique d'autre part. C'est la transformation, où pexie, lyse et synthèse s'associent, du glucose et de l'acide lactique entre les pôles de la vie métabolique que sont le foie et le muscle, où le muscle consomme le glucose pour aboutir à l'acide lactique par les esters hexose-phosphoriques et par le méthylglyoxal et où la cellule hépatique reforme le glucose aux dépens de l'acide lactique et par les mêmes étapes de transformation :



C'est la glycogénie, aux dépens des hexoses et des protides, realisée, puis lysée par le foie en glycose au fur et à mesure des besoins. On voit l'éternelle œuvre des épurateurs : retirer du milieu intérieur ce qui y parait hétérogène et en trouble la constance, transformer, utiliser au

mieux des intérêts de la vie ce qui passe et n'en rejeter que les déchets.

Dans la circulation, il est une cellule qui à elle seule résume l'ensemble de ces fonctions, c'est le leucocyte. Le leucocyte arrête et fixe aussi et de la même façon. Il colle l'élément figuré, animé ou inanimé, la particule d'encre de chine comme la bactérie. Il peut lyser ou transporter le corps absorbé. J'ai, avec mon assistant R. Cattan, décrit dans les septicémies le processus de la bactériopexie. Le leucocyte, sans forcément le détruire, accolle l'élément bactérien en plein milieu circulant et le phagocyte. Cet acte, qui dans l'esprit de Metchnikoff serait le prélude d'un acte de destruction, n'aboutit souvent pour un temps court qu'à un phénomène de protection de la bactérie contre les anticorps sériques. J'ai montré, avec Cattan, qu'à une époque de la septicémie typhique où les bactériolysines du sérum seraient suffisamment efficaces contre l'élément bactérien, quand la plasmaculture est négative, la micro-leucocyto-culture, c'est-à-dire la culture des leucocytes reste positive. L'incorporation de la bactérie par le leucocyte aboutit apparemment à sa conservation. Loin de nous, l'idée de considérer la leucocytose comme un agent de défense à « contre temps ». Ces éléments bactériens incorporés sont inoffensifs et seront nécessairement portés aux émonctoires. Cependant, certaines recherches de R. Le Guyon et Jean-Albert Weil (de Strasbourg) étendent cette protection par l'incorporation leucocytaire comme un mode de dispersion et de conservation du bacille de Koch, quand ce leucocyte appartient à la série granuleuse, étant donné que seuls paraissent aptes pour sa destruction les grands mononucléaires et les lymphocytes, par suite, pensons-nous, de leur puissance lipasique.

Dans cette défense par les cellules mobiles, on ne voit, en effet, pas seulement intervenir l'acte mécanique de fixation sous la forme de pexie, mais aussi des actes diastasiques des plus variés, étant donnée la multiplicité des ferments élaborés par le leucocyte. Le leucocyte, élément mobile, est donc capable de suppléer les cellules fixes, mésenchymateuses et parenchymateuses dans leurs deux fonctions, la pexie et la lyse. J'ai montré jadis, avec Pierre-Louis Marie, que cette double fonction ne s'applique pas seulement aux éléments figurés mais qu'elle peut aussi bien intervenir dans la résorption des substances telles que les protides, les lipides ou les saccharides injectées par voie parentérale. Ce dynamisme de défense mobile pourra comme celle de la défense fixe devenir, par ses défaillances, cause d'évolution morbide.

Reste à étudier la dernière étape de l'épuration, le *rejet*. Qu'il s'agisse de substances inutiles dérivées de l'alimentation, qu'il s'agisse d'intoxication endogène ou exogène, qu'il s'agisse de diffusion septicémique, le rejet seul débarrasse l'organisme.

Chez les Invertébrés, on l'observe d'une façon évidente. Prenons une des expériences de Métalnikoff comme exemple. Injectons à une chenille du genre *Galeria melonella* une dose assez forte de microbes peu virulents comme *B. Thirotrix* ou *B. perfringens*, nous pouvons observer, quelques jours après, des taches noires sur la peau. L'étude de ces taches sur les coupes montre que ce sont des agglomérations de leucocytes entourant une masse de microbes en partie digérés et transformés en pigments noirs. Ces agglomérations se trouvent immédiatement sous la peau. L'épiderme et la cuticule commencent peu à peu à se pigmenter et à se désagréger à cet endroit. Finalement, le contenu de cet abcès sort à l'extérieur. C'est, sous une forme très simple, le phénomène du rejet.

Chez les Vertébrés en général, le rejet est assuré par les émonctoires. Toutes les glandes à sécrétion externe interviennent, depuis les glandes salivaires, le pancréas, les glandes intestinales, jusque et surtout le foie et les reins. Dans l'intoxication azotémique, l'urée, dont le rein ne peut plus assurer l'élimination, sort par les glandes sudoripares (sueurs d'urée), soit par les glandes digestives (vomissements et diarrhées urémiques). Dans les intoxications, les substances toxiques sont éliminées par les reins ou par le foie. Prenez comme exemple l'élimination du mercure, vous le voyez se fixer avec prédilection sur le foie et les reins, de même pour le plomb, le bismuth. Souvent l'élimination n'est pas facile et l'atteinte des parenchymes paralyse leur fonction. Ce sont les néphrites et hépatites d'élimination. J'ai montré, avec R. Cattan, que même avec des microbes non pathogènes, on pouvait observer des signes dégénératifs de l'organe, en particulier du foie, qui devait en assurer le rejet. Je pense, en effet, que cet exode terminal, dernière étape de la traversée ne se fait pas sans dégât. Cette pathologie des organes de sortie est des plus importantes à connaître. Depuis longtemps, l'observation médicale, qui a si bien fait connaître les néphrites et pyélonéphrites des convalescences toxiques ou infectieuses, a établi la nécessité des précautions dont on doit entourer le sujet durant son retour à la santé normale. Pour reprendre une expression que j'ai déjà employée pour les mises en charge

et que le Pr NICOLLE a si bien appliquée à certaines maladies infectieuses, je dirai que la maladie toxique ou infectieuse se termine par une étape de maladie inapparente, la pathologie des émonctoires est souvent inaperçue et apparaît comme la conséquence logique et régulière des éliminations. C'est la dernière étape pathogène de la traversée organique.

Je n'ai pas à vous démontrer maintenant l'étendue des problèmes qu'il va nous falloir étudier : la pathologie de pénétration, la pathologie de fixation et de transformation, enfin pour terminer la pathologie des éliminations. Qu'il s'agisse d'alimentation, d'intoxication ou d'infection les modes réactionnels sont les mêmes dans leurs grandes lignes.

L'organisme de l'être organisé est seulement plus complexe que l'être monocellulaire, mais les lois qui régissent sa vie, s'il nous est possible de parler de lois, sont les mêmes : utiliser ce que l'on peut utiliser, éliminer le reste. Mais la différenciation évolutive a créé des réactions tout à fait spéciales du terrain où intervient dans les cellules une véritable éducation spécifique. « Après l'immunisation, écrit MÉTALNIKOFF, les cellules se modifient et acquièrent des facultés nouvelles : agir dans un sens spécifique contre un antigène donné. On peut dire qu'elles ont appris à distinguer les antigènes et à agir plus activement contre un antigène donné... Pour comprendre l'immunité, il faut étudier non seulement les changements physico-chimiques du sang et des sérums, mais aussi l'activité vitale, la sensibilité et la *mémoire des cellules.* » C'est ce que le Pr Charles RICHET appelle les souvenirs humoraux, c'est ce que TZANCK nomme *mémoire biologique*. Mais cette mémoire biologique déborde de beaucoup le cadre de l'immunité, dans la vie des êtres organisés, *tout est mémoire biologique*. « Partout où quelque chose vit, écrit BERGSON, il y a ouvert quelque part un registre où le temps s'inscrit. » Mais voyons actuellement comment cette idée générale, dans les réactions spéciales du terrain aux traversées de substances hétérogènes, peut modifier les traversées organiques.

Une atteinte antérieure peut créer de la part de l'organisme des conditions spéciales, qui font qu'à l'égard de la substance hétérogène animée ou non, l'organisme se protège contre toute atteinte. Ce refus peut être un *refus de surface* ou un *refus de profondeur*. Je m'explique. L'état réfractaire peut être tissulaire et empêcher la pénétration hétérogène dès la première barrière tégumentaire externe ou interne. C'est cet état

réfractaire qu'essaie de réaliser artificiellement la vaccination locale de Besredka. Mais si l'élément passe, il trouve dans les tissus profonds d'une part, dans le sang de l'autre, des éléments cellulaires d'une particulière activité et des humeurs nocives, que l'on a nommés les anticorps pour ne rien préjuger de leur constitution que l'on ignore. De toutes façons, l'immunité supprime la réaction pathologique. Or, cette immunité peut être naturelle ou acquise. J'ai montré, avec R. Cattan, que l'immunité acquise la plus parfaite comme celle du chien à l'égard du *B. mesentericus*, si elle se traduit par l'absence de maladie véritable, n'empêche pas que si cette bactérie est injectée brusquement dans la circulation générale, son élimination rapide par les voies biliaires ne va pas sans une atteinte dégénérative du foie. L'immunité quelle qu'elle soit n'est pas absolue et si l'organisme ne répond pas en apparence, il ne refuse pas toujours ; la traversée hétérogène est possible avec toutes ses conséquences. L'immunité ne peut s'entendre que sous la forme d'absence de pullulation quand on envisage ce que nous venons de nommer le refus en profondeur.

La vaccinothérapie et la sérothérapie ont toutes deux pour but d'activer les réactions de refus en général. On distingue les vaccins qui provoquent de la part de l'organisme une efficacité défensive et les sérums qui l'apporteraient toute formée. C'est exact à l'origine. Ce n'est pas exact plus tard. La sérothérapie n'agit pas comme simple apport d'anticorps ; elle active les réactions organiques et le mode réactionnel de l'organisme est le même pour les différentes étapes de l'acte curateur ; lyse en partie, rejet en partie. L'acte de défense est toujours le même et c'est affaire de souvenir.

Dans la réalisation de cette immunité, le système nerveux joue un rôle important. Métalnikoff nous en apporte deux preuves convaincantes chez les Invertébrés et chez les Vertébrés.

Chez les Invertébrés, c'est une curieuse expérience avec M[lle] Ermolaeff sur les *Galeria melonella* ou chenilles de mite d'abeille. Si on lie le milieu du corps de ces petits animaux, on possède deux parties indépendantes qui continuent à vivre. L'infection d'une de ces moitiés en provoque la mort en quinze à vingt quatre heures, tandis que l'autre moitié reste encore vivante deux à trois semaines. Mais si on immunise une de ces moitiés avant l'infection de la seconde, la mort partielle ne se produit pas. Il faut admettre que l'immunité a été transmise de l'une à l'autre moitié par les commissures de la chaîne nerveuse

ventrale qui sont si fines qu'elles ne doivent être lésées par la ligature.

Chez les animaux supérieurs, les expériences sont plus discutables, mais bien curieuses. Elles se basent sur le rôle des réflexes conditionnels dans la formation des anticorps. Plusieurs lapins reçoivent chaque jour (vingt à trente jours de suite) 2 cmc. d'émulsion de vibrions cholériques chauffés. Chaque injection était précédée d'une excitation externe (grattage ou chauffage d'une région), douze à vingt jours après la dernière injection, quand le taux d'agglutination fut abaissé, deux ou trois lapins ont subi l'excitation conditionnelle externe. Les lapins témoins sont restés sans excitation. Or, chez ces derniers, le taux d'agglutination n'a pas changé, tandis que les lapins excités ont présenté une ascension notable du taux d'agglutination.

De même l'accoutumance toxique prend ainsi place à côté de l'immunité infectieuse. L'organisme s'adapte à la pénétration du toxique, fortifie ses processus défensifs et ne réagit plus.

Par contre, lorsque ces états de défense n'atteignent pas leurs degrés de perfection, il peut arriver que l'organisme réagisse en hyperergie. C'est d'une part, l'allergie et l'anaphylaxie, et d'autre part, l'intolérance.

Prenez un sujet quelconque, infectons-le avec un élément pathogène dont il a raison, cette infection primaire crée chez lui un état non d'immunité, mais de sensibilité anormale, c'est un seuil d'immunité, l'*allergie*. Vous en avez un exemple curieux dans la réaction cutanée à la tuberculine ou cutiréaction de Von Pirquet. Dans la cuti positive, il se produit une réaction congestive intense. On explique le fait dans un conflit de surface anticorps-antigène. Mais ce refus de surface se traduit par une réaction morbide, qui manque si l'organisme n'est pas sensibilisé.

Dans l'*anaphylaxie* de Ch. Richet, la préparation d'un organisme par une injection toxique en amplifie les réactions ultérieures au point de donner ces orages réactionnels que l'on nomme crise anaphylactique. C'est en apparence le phénomène inverse de l'immunité, mais inverse en apparence seulement. Il semble que l'allergie ou l'anaphylaxie, états seconds, correspondent à une asynergie des processus de défense, asynergie qui peut s'expliquer pour deux raisons, la cause agressive et le terrain réactionnel. Dans l'allergie, c'est en général la cause agressive qui échappe aux possibilités d'immunisation ; dans

l'anaphylaxie, c'est l'organisme qui perd toute coordination réactionnelle. Mais ces deux processus ne se comprennent qu'à la condition d'un acte primaire. Ce sont en quelque sorte des monstruosités de l'immunité acquise.

Les *intolérances* seraient par contre les monstruosités de l'immunité naturelle. Ce sont les emphytopathies de R. DEBRÉ et G. RAMON (sensibilités innées). Elles ne nécessitent pas une préparation. « L'intolérance, comme la définit TZANCK, est un processus biologique réactionnel en présence d'un facteur (réactogène) avant même qu'il soit en état de nuire. Ce processus essentiellement défensif peut dépasser son but et donner des accidents, généraux ou locaux, innés ou acquis, qui traduisent l'hypersensibilité de l'organisme et peuvent être évités par la désensibilisation. »

Les intolérances contrairement aux réactions toxiques portent l'empreinte du terrain plus que de la cause. C'est une manière anormale de répondre à une cause toxique sans la nécessité d'une préparation antérieure. L'intolérance pour certaines substances alimentaires pour les autres comme les œufs, les fraises, le poisson, etc., sont souvent des phénomènes constitutionnels. Employer le mot anaphylaxie est refuser à l'anaphylaxie sa définition d'état second. Souvent l'état d'intolérance aboutit à un rejet anormalement rapide et intense, rejet intestinal ou gastrique, rejet cutané ou séreux provoquant ces manifestations si nombreuses et si variées que sont l'urticaire, l'œdème local, l'eczéma, l'arthropathie, etc. Dans ce mode de réponse se dégage une idée nouvelle, celle de l'*orientation réactionnelle*, l'organisme répond toujours de la même façon, souvent à des causes variables. Cette orientation réactionnelle appartient en propre à l'organisme ; elle peut se léguer par hérédité, appartenir à certaines familles, à certaines races. Et ceci nous montre encore combien dans le conflit des traversées, le rôle de la personnalité organique est considérable.

Dans certains autres cas, le rejet demanderait au contraire un certain temps en raison de certaines conditions intérieures dont on ne saisit pas tous les détails, c'est l'incubation ou le temps mort des manifestations sériques, anaphylactiques ou intolérantes. Nous aurons l'occasion de parcourir ces traversées anormales et d'en discuter les raisons.

En tout cas, ces courts aperçus sur les conditions anormales de traversées nous font saisir les complexités du problème. Dans la tra-

versée de l'organisme, il faut tenir compte de l'élément qui traverse d'une part, et de l'organisme qui est traversé de l'autre. Le mode réactionnel varie suivant les cas et une même cause peut sur des organismes différents effectuer sa traversée dans des sens différents, suivant des modes différents, d'où une pathologie de terrain, qu'il faut étudier après la pathologie des causes.

CHAPITRE II

LA TRAVERSEE DES PROTIDES

INTESTIN - FOIE

L'organisme cherche, aussi bien chez les protozoaires que chez les êtres organisés, à sélectionner les molécules qu'il accepte ; il leur fait perdre leur personnalité hétérogène et leur impose par synthèse progressive une personnalité autogène ; c'est-à-dire que le rôle de l'organisme en présence des substances étrangères est de les assimiler et de les adapter à sa personnalité biologique.

Etapes de la désintégration moléculaire.

Cette assimilation ne se fait pas sans difficultés : l'organisme doit incorporer, en effet, des protides dont les poids moléculaires sont très élevés. Ainsi, l'albumine d'œuf a un poids moléculaire de 5.730 et la globine de l'hémoglobine de 16.000.

L'organisme va scinder ces grosses molécules : tout d'abord dans le tube digestif, au niveau de l'estomac où les protides sont transformées en peptones par la pepsine chlorhydrique, puis au niveau du duodénum où la trypsine pancréatique transforme les peptones en polypeptides et souvent en amino-acides, enfin au niveau de l'intestin grêle où l'érepsine libère surtout des amino-acides. Cette transformation est une véritable division de molécule . la molécule protidique volumineuse est formée de molécules plus petites qui sont des polypeptides composées elles-mêmes de molécules encore plus petites : les amino-acides, parmi lesquelles, vous voyez quelques groupes différenciés : groupement hydrocarboné, groupement chromatique, groupement sulfuré. Les ferments digestifs ont pour but de casser cette molécule ; elle arrive dans la veine porte à l'état morcelé, réduite seulement à des

petites molécules qui ont traversé facilement les épithéliums et circulent avec plus de facilité.

Partant du tube digestif, les peptones, les polypeptides et les amino-acides, grâce à la circulation porte, arrivent au parenchyme hépatique. Nous les y trouvons très peu sous forme de peptones, plus souvent sous forme de polypeptides et très souvent sous celle d'amino-acides, parmi lesquels on peut citer :

GROUPES D'AMINO-ACIDES : R-CH (NH^2)-COOH :

La ***série grasse*** qui comprend :

Le groupe de la *leucine* (glycocolle, alanine, leucine, isoleucine, oxyalanine ou sérine) ;
Le groupe de l'*acide aspartique*, (asparagine, glutamine) ;
Le groupe de l'*arginine* avec l'ornithine, la guanidine, l'arginine, la lysine et l'histidine ;
Le groupe *sulfuré* représenté par la cystéine et la cystine ;
Le groupe *sucré* avec la glucosamine.

La ***série aromatique*** où l'on remarque le phénylalanine et la tyrosine ;

La ***série hétérocyclique*** avec la proline et l'oxy-proline (noyau du pyrrol), le tryptophane (noyau de l'indol) et l'histidine (noyau de l'imidazol).

Les fonctions des amino-acides.

Comment vont se comporter ces amino-acides dans l'organisme ? Ils interviennent dans deux grandes fonctions : la fonction énergétique qui est la combustion et la fonction plastique ou resynthèse.

La ***fonction énergétique*** relève en grande partie du métabolisme intermédiaire du foie. On l'évalue très simplement par ce que l'on a appelé *l'action dynamique spécifique des protides* : A.D.S. On prend un sujet normal auquel on donne une certaine quantité d'albumine, en ayant soin de calculer son métabolisme basal, avant et après le repas. Avec mon collaborateur Roy, j'ai fait chez les cirrhotiques des expériences sur l'évolution de l'action dynamique spécifique des protides ; lorsque l'on étudie chez ces sujets l'A.D.S. des protides après ingestion de 200 gr. de viande, en calculant le métabolisme basal une heure trente, deux heures ou deux heures trente après le repas, on constate un abaissement de l'A.D.S., comme si les amino-acides n'étaient pas absorbés ou mal brûlés. Le phénomène est assez difficile à expliquer,

mais le fait existe et explique dans une certaine mesure l'amaigrissement rapide des cirrhotiques. Il avait d'ailleurs été constaté antérieurement par MERKLEN de Strasbourg et GUILLAUME qui avaient obtenu dans quelques cirrhoses des résultats à peu près du même ordre.

Mais les amino-acides ont surtout un **rôle plastique** : l'organisme les prend à l'état d'amino-acides, les resynthétise et en refait des molécules de protides. Le fait n'est pas exact pour tous les amino-acides ; ainsi alimentons un animal avec de la gélatine, substance qui ne contient ni tryptophane ni tyrosine. L'animal ne peut conserver un état normal, il meurt *de faim* de tryptophane et de tyrosine. Il est donc absolument indispensable dans l'alimentation normale d'avoir des molécules de ces amino-acides.

Des expériences très importantes ont été réalisées par de nombreux auteurs sur les facultés « alimentaires » de ces différents amino-acides. GUDERNATSCH et HOFFMANN, sur les larves d'Amphibies ou têtards, constatent que le glycocolle et la leucine suffisent à l'entretien de l'animal, que l'arginine, la lysine, la cystine activent sa croissance; quant au tryptophane, il est nécessaire à sa différenciation.

Chez l'Homme, chez les Mammifères, vous enregistrez les mêmes influences : le soufre, sous forme de la cystéine et de la cystine, est absolument nécessaire pour les oxydo-réductions de l'organisme, car il entre dans la constitution du glutathion, dipeptide de l'acide glutamique et de la cystéine. La lysine joue un grand rôle dans la croissance et le tryptophane dans l'équilibre métabolique. Ces constatations curieuses sur le rendement alimentaire montrent les dangers de l'alimentation exclusive. Le métabolisme intermédiaire doit opérer sur une gamme aussi variée que possible d'amino-acides. Son rendement global est souvent la conséquence autant de la pluralité que de la variété des sources auxquelles il puise.

On a fait récemment des recherches sur l'utilisation et la reconstruction des amino-acides. Deux auteurs allemands, LAUTER et JENKE, après avoir observé que les protides et les amino-acides sont nécessaires à la reconstruction des tissus de l'organisme, établissent en étudiant l'azote du sang, des urines et des matières fécales, le quotient d'utilisation « Abnutzungsquotiente », mais si on supprime complètement l'azote ingéré d'un animal pendant un certain temps, et qu'après avoir atteint une élimination azotée minima des urines, on l'alimente à nouveau avec des protides, on observe qu'il s'écoule un certain temps avant

que le taux de l'azote urinaire ne s'élève. Il existe un temps perdu durant lequel l'organisme à la diète de substances azotées utilise les molécules azotées qu'on lui donne sans laisser de déchets.

Ces constatations viennent d'être étendues et éclairées dans un travail récent paru le 2 octobre 1933 d'Emile Terroine et de Mlle Boy. Ces auteurs étudient la *dépense azotée minima spécifique*, c'est-à-dire l'élimination azotée minima d'un organisme quand il n'a aucun apport en substances azotées. En alimentant à nouveau ces animaux, on peut analyser la transformation des substances azotées, la *dépense azotée contingente* ; ils constatent d'abord un fait signalé par une de leurs collaboratrices, Mlle Rojzmann, que tous les Mammifères ont besoin des mêmes acides aminés. Ils étudient enfin les métabolisme endogènes et exogènes à la lumière des notions plus précises de dépense minima azotée spécifique et de dépense azotée contingente. Les déchets des deux catégories de dépense se répartissent en deux groupes distincts :

des éléments différentiels : créatinine, uniquement liée à la dépense spécifique ; créatinine, uniquement liée à la dépense contingente ;

des éléments communs, dont certains n'ont d'ailleurs pas nécessairement même origine : urée, ammoniaque, peptides et acides aminés.

Ces observations nous montrent en tout cas la différence entre les métabolismes du jeûne et de l'alimentation et soulignent certaines notions importantes au sujet des azotémies de diète ou de régime sévère. Il ne faut pas croire qu'un animal ou un homme mis à la diète exempte d'azote subit une suppression complète de métabolisme azoté ; il va l'assurer par ses tissus avec simplement une différence d'importance et de nature.

La pexie hépatique.

Que vont devenir ces substances azotées au niveau du foie ? Le foie dans le schéma physiologique ou médical, et c'est à mon avis une grande erreur, constitue un filet à fines mailles qui ne laisse passer que quelques molécules particulièrement petites et transformées, mais arrête les grosses molécules hétérogènes de constitution protidique ou peptidique.

Sur cette notion, Widal, Abrami et Iancovesco ont basé un procédé d'exploration : l'épreuve de *l'hémoclasie digestive*. Ils donnent à un sujet 300 gr. de lait, le matin à jeun, et, de 20 en 20 minutes, ils étudient la

morphologie du sang, la pression sanguine et l'indice réfractométrique. Dans la conception de ces auteurs, si le foie laisse passer des protides, il apparaîtra des signes de choc, qui se traduiront par la diminution de la pression sanguine, l'inversion de la formule leucocytaire avec leucopénie, c'est-à-dire diminution du nombre des leucocytes et des polynucléaires par rapport aux mononucléaires, et abaissement de l'indice réfractométrique. Les auteurs sur cette constatation croyaient pouvoir conclure que, les protides ayant traversé le foie, celui-ci était en état d'insuffisance.

Les recherches expérimentales d'une part, les faits cliniques de l'autre, ont montré ultérieurement que cet épreuve n'a pas la valeur qu'on lui avait accordée. La méthode est d'ailleurs si sensible que, si l'on remplace le verre de lait par un verre d'eau, on observe les mêmes résultats (MOUTIER et RACHET) : l'expérience est alors faussée simplement par la congestion des anses intestinales.

Si on n'emploie plus cette méthode, on en a conservé entièrement l'esprit. Cependant des expériences, que j'ai faites dans mon laboratoire, avec mes collaborateurs HERBAIN, LANCON et GARLING-PALMER, ont nettement établi que les polypeptides traversent le foie à l'état normal.

Donnons à un animal de la poudre de viande ou de la peptone, nous verrons dans les heures qui suivent le taux des polypeptides s'élever dans le sang veineux ; ils ont donc traversé le parenchyme hépatique.

Faisons d'autre part une fistule d'Eck à un chien en réunissant la veine porte et la veine cave par la méthode de Fischler au fil ; lions classiquement la veine porte au-dessous du parenchyme hépatique : le sang mésentérique passe directement dans la veine cave et ne traverse pas le foie. Nous constatons alors après ingestion peptonée qu'il n'existe guère plus de polypeptidémie dans le sang veineux que chez les animaux témoins où le sang porte a traversé le foie ; l'élévation des polypeptides n'apparaît que très tardivement quand la fistule d'Eck a entraîné lentement une altération du parenchyme hépatique.

Nous n'avons qu'un procédé pour faire apparaître la polypeptidémie, d'une façon rapide, c'est d'enlever le foie, de faire une hépatectomie totale. Un de nos chiens hépatectomisés, qui vit 5 h. 45, présente avant l'opération 103 mmgr. de polypeptides, 148 après ; un autre chien 79 avant, 135 après ; un troisième 66 avant, 130 après ; un quatrième 78 avant, 117 après.

Ainsi, enlever le foie augmente considérablement le taux des polypeptides ; c'est donc que celui-ci joue un rôle et nous sommes arrivés à cette notion incontestable que le foie fait une *épuration lente en polypeptides du sang en circulation.* La quantité de sang, qui traverse un foie à la minute, est considérable, et, dans des expériences récentes, nous avons vu des foies de 170 gr. à 200 gr. traversés à la minute par un poids égal de sang ; il suffit donc de 2 ou 4 minutes, pour que la totalité du sang traverse le parenchyme hépatique. C'est un véritable brassage qui se produit. Et la pexie hépatique se fait par une *sédimentation lente.* Le foie est un filet à grosses mailles.

Nos constatations aboutissent à la notion, non d'une pathologie de choc, mais de *mises en charge* : l'organisme accumule lentement les corps toxiques : pendant une certaine période, pas de pathologie, la charge augmente d'une façon inapparente. Quand le taux est atteint, que ne tolère plus l'organisme, la réaction se produit.

La polypeptidémie que j'ai étudiée avec M. Herbain et H.-R. Olivier est normale chez l'homme au-dessous de 55 mmgr. et oscille entre 20 et 25. Nous avons établi un rapport, qui peut se formuler

$$\frac{\text{N. polypept.}}{\text{N tot. non protéique}}$$

ou *indice d'insuffisance de clivage*, c'est-à-dire la comparaison du taux des grosses molécules circulant avec la totalité des autres molécules et cet indice s'élève dans les grandes insuffisances hépatiques, peut-être plus encore en pathologie humaine qu'en pathologie expérimentale.

L'uréopoïèse hépatique.

Avec les amino-acides, le foie va faire l'urée. Si dans les amino-acides, nous enlevons le radical NH^2, par désamination, nous aboutirons à du carbonate et carbamate d'ammoniaque et ensuite à l'urée :

$$CO\,(NH^2)^2 \text{ ou } CO\begin{cases}NH^2\\NH^2\end{cases}$$

Le radical COOH qui reste de ces amino acides, va subir une oxydation et deux transformations :

L'une, en acide alcool, comme l'acide lactique qui peut être transformé au niveau du foie ou des tissus en glycose en passant par les esters hexose-phosphoriques et le méthylglyoxal ;

L'autre, lorsqu'il y a des maillons carbonés impairs, subit une transformation en acide α cétonique, qui lui-même peut perdre un maillon et devenir pair, subir une oxydation en β et produire finalement des corps cétoniques : acide diacétique, acétone et acide β-oxybutyrique.

Les deux évolutions ne sont pas identiques, et peuvent résulter d'amino-acides différents : ainsi il existe des *acides aminés cétogènes*, la leucine et la tyrosine, fait intéressant pour l'alimentation des diabétiques, et des *acides aminés glycogénétiques*, le glycocolle, l'alanine, la cystine, la sérine, l'acide aspartique, série d'amino-acides qui servent à la formation du glycose en passant par l'acide pyruvique ; enfin il est deux amino-acides dont on connaît mal l'évolution, le tryptophane et la lysine.

C'est le foie qui fait l'urée. L'expérience du foie lavé de CHASSEVANT et Ch. RICHET, correspondant avec l'azote à l'expérience de Claude Bernard avec le glucose, apporte la preuve physiologique du rôle du foie dans la formation de l'urée : on lave un foie et l'on constate que l'eau qui revenait sans urée, contient de nouveau de l'urée après 1 h. d'autolyse. L'expérience très imparfaite au point de vue chimique, quand CHASSEVANT et RICHET l'ont réalisée, est devenue beaucoup plus parfaite ultérieurement et a été contrôlée par les travaux de FOSSE. Ainsi le foie en autolyse, c'est-à-dire hors de l'organisme, fait de l'urée.

Comme contre-expérience, MANN et MAGATH, en Amérique, observent qu'après l'ablation du foie à des chiens, l'urée des urines baisse considérablement ainsi que l'urée du sang, tandis qu'au contraire l'ammoniaque augmente. Nous avons refait ces expériences sans retrouver les mêmes résultats pour une raison très simple : nos animaux hépatectomisés, pendant leur courte survie, n'urinent que très peu et ne perdant pas d'urée, malgré qu'ils n'en fassent plus, conservent le même taux en circulation.

Mais des expériences plus récentes, que nous poursuivons actuellement, avec HENRI BÉNARD et DERMER, sur des perfusions du foie nous ont montré que l'azotémie d'un sang circulant qui était, par exemple, de 30 cgr., avant l'expérience peut s'élever, 2 heures plus tard, à 70 cgr. Il a suffi de recueillir un foie vivant, de le faire circuler par un sang défibriné, oxygéné et réchauffé, ainsi avec toutes les conditions de vitalité nécessaire, pour le faire fonctionner *in vitro* et lui faire produire de l'urée.

Ces constatations ont une grande importance au point de vue médi-

cal. Dans les grandes insuffisances hépatiques, dans l'ictère grave, on observe de l' *amino-acidémie* et de l'*amino-acidurie* ; autrefois on avait déjà insisté sur la présence des cristaux de leucine et de tyrosine dans les urines des ictères graves.

L'*ammoniurie* est aussi d'un grand intérêt dans la grande insuffisance hépatique.

Mais il faut insister surtout sur la *diminution de l'urée*. Celle-ci dans l'ictère grave peut tomber à 2 et 4 gr. par 24 heures. Il ne faudrait cependant pas conclure que la diminution de l'urée dans les urines correspond toujours à de l'insuffisance hépatique : il faut connaître la quantité d'azote absorbée et savoir si le taux protidique suffit pour ne pas atteindre la dépense azotée minima spécifique ; en ce cas, le sujet urine 8 ou 10 gr. d'urée en 24 heures, tandis que, dans l'ictère grave, les chutes d'urée sont beaucoup plus considérables.

En expérimentation, la fistule d'Eck avec ligature de la veine porte aboutit souvent à une diminution de l'urée urinaire, comme dans l'insuffisance hépatique de l'homme, avec augmentation de l'ammoniaque signalée autrefois par Pawloff et Nencki, mais, d'après nos recherches, ces hypoazoturies de la fistule d'Eck sont tardives et d'ailleurs inconstantes et variables.

Applications au diagnostic.

Après avoir établi ces notions générales, nous allons appliquer nos connaissances au diagnostic clinique.

J'élimine, comme épreuve de protéopexie, l'hémoclasie digestive de Widal, qui n'est plus employée et dont l'interprétation reste si difficile.

1° Sang — Widal et Laudat ont donné du sérum les dosages suivants : l'azote de l'urée du sang correspond à 52-55 % de l'azote total non protéique ; l'azote résiduel représente 47,45 % qui comprend 6,55 d'azote urique, 6 d'azote créatininique, 18,10 d'azote ammoniacal et aminé et enfin 16,8 d'azote indosé. Donc, l'azote total non protéique comprend surtout l'urée et ne sont uréifiables dans les parties qui restent que l'azote ammoniacal, l'azote aminé et peut-être l'azote indosé, car l'azote urique et l'azote créatininique ne peuvent pas le plus souvent se transformer en urée.

On a, au point de vue clinique, utilisé l'étude de l'*amino-acidémie*, qui varie entre 0,10 et 0,40 d'après Marcel Labbé. Pour élever cette amino-acidemie artificiellement, on a conseillé de faire prendre un repas de protides et d'étudier le sang deux heures plus tard (Folin et Berglund). Nepveux et Lhopitalier ont fait des expériences analogues et constatent après l'ingestion de protides ou d'amino-acides une élévation d'autant plus nette de l'amino-acidémie que le foie est plus insuffisant. Becher, avant d'étudier l'amino-acidémie, fait une injection intraveineuse d'une solution de glycocolle.

Chauffard et Brodin ont étudié l'***azote résiduel*** et ils ont formulé leur rapport : Azote total — Azote de l'urée — Azote résiduel.

Le Pr Labbé et Nepveux consultent le ***rapport azotémique*** qui se formule : $\frac{\text{N urée}}{\text{N total}} = 54.1\ \%$.

Il s'abaisse dans les ictères et les hépatites dégénératives. L'inconvénient de ce rapport, c'est qu'il se trouble par la rétention uréique des congestions rénales, NU va s'élever par rapport à NT, si bien que dans les grosses insuffisances hépatiques où existent en même temps des lésions rénales, le rapport azotémique se trouve anormalement élevé.

Notre indice d'insuffisance de clivage prend aussi place dans les procédés d'exploration du métabolisme de l'urée.

On a encore formulé dans le même ordre d'idées :

$$\frac{\text{N polypeptidique} + \text{N amm.}}{\text{N polyp.} + \text{N amm.} + \text{N urée}} = 35\ \%.$$

C'est le rapport de *dysdésamination* de Cristol et Puech.

Enfin, on peut étudier dans le sang la réserve alcaline et le pH du sang, qui s'altèrent dans les acidoses hépatiques.

2° ***Urines***. — Abordons maintenant l'exploration urinaire. Le plus ancien des rapports est le rapport azoturique : $\frac{\text{N urée}}{\text{N total}} = 85\ \%$. L'inconvénient de ce rapport provient de ce que son dénominateur contient des substances non uréifiables, l'azote créatininique et l'azote urique. Aussi tous les auteurs ont-ils employé un autre rapport : $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N uréique} + \text{N ammon.}}$ ou rapport d'imperfection uréogénique de Maillard, repris par Lanzenberg et devenu le rapport de Debrien et

Clogne qui peut se formuler : $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$, où N formol représente l'azote ammoniacal et aminé et N hypobromite, l'azote total uréifiable et uréifié.

Il existe une cause d'erreur dans ces formules, qui vient de l'ammoniaque urinaire. Dans ces rapports, l'ammoniaque prend place comme un déchet de la non-uréification. Ce n'est pas toujours exact, car dans l'acidose, l'ammoniaque est formé au niveau du rein. Je ne reviendrai pas sur l'importance de cette ammoniurie rénale que nous avons étudiée plus longuement ailleurs (1) et qui résulte de l'élimination rénale des acides cétoniques dans les grands syndromes d'acidose diabétique.

On ne sait pas exactement d'où vient cette ammoniaque et quelle substance préside à sa formation ; mais on sait que l'ammoniurie est une réponse à l'acidose et à l'élimination par les urines des acides diacétiques et β oxybutyriques. L'ammoniurie chez l'homme normal de 0,40 à 1 gramme s'élève dans les cas de coma diabétique ou d'intoxication acidosique.

On peut, comme je l'ai montré avec Guillaumin, apporter un correctif, avec le pH urinaire, employé d'abord par Hasselbach, au rapport $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$, ce sera le *coefficient ammoniacal corrigé* :

$$\frac{\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}\ (\text{pH} - 4{,}2)}{1{,}6}$$

L'*amino-acidurie* après l'ingestion de peptones est aussi un phénomène important sur lequel ont insisté Labbé et Bith ; ils ont établi le rapport $\frac{\text{N amino-acide}}{\text{N total}} = 3\ \%$ à l'état normal et qui s'élève en insuffisance hépatique de 4 à 7 %.

Notre attention doit se porter maintenant sur ce que deviennent la tyrosine et le tryptophane. Peu utilisées pour la combustion, quoique elles soient indispensables, ces substances sont transformées, au niveau du foie, par combinaison avec des crésols et des phénols pour la tyrosine, avec du scatol et de l'indol pour le tryptophane en indoxyl-sulfate ou en scatoxyl-sulfate de potassium. Ce sont ces substances que vous découvrez en clinique en recherchant l'indican dans les urines.

(1) Voir Fiessinger, *Physiopathologie des syndromes endocriniens*. Masson éditeur, 1933, p. 190-231.

L'indicanurie ne permet d'affirmer ni l'existence ni l'importance d'un trouble fonctionnel du foie. Elle n'est qu'un témoin d'un trouble dans la traversée intestinale.

Le métabolisme du tryptophane explique un phénomène curieux : l'*alcaptonurie*. Elle est due à l'excrétion urinaire d'acide alcaptonique ou homogentisinique, produit intermédiaire de certains acides aminés et en particulier du tryptophane et de l'histidine. Les urines de ces malades noircissent à l'air et à la lumière, pouvant devenir noires en quelques heures et ce fait peut s'observer à l'état normal. Ces urines réduisent la liqueur de Fehling, mais ne dévient pas le polarimètre ; elles ne fermentent pas avec la levure. L'alcaptonurie est un syndrome sans grande signification pathologique, qui se rapproche, peut-être un peu, de l'élimination de l'indican.

Mais il existe une maladie où l'alcaptonurie est constante, c'est l'*ochronose*, décrite par Virchow en 1866. Les cartilages, les tendons, certaines zones cutanées prennent une teinte grise, bronze ou noire grise : les sclérotiques ont un aspect fumé ; les oreilles et le nez par transparence du cartilage, se colorent en brun. C'est une maladie familiale, provenant de mariages consanguins ; elle peut être quelquefois la conséquence d'une intoxication phéniquée. Dans cette maladie, les sujets ne peuvent pas transformer leur tryptophane et leurs anomalies de coloration, de pigmentation cutanée et profonde, résultent d'une infiltration d'acide alcaptonique.

Métabolisme endogène.

Toutes les substances que nous venons d'étudier sont en grande partie attribuées au métabolisme exogène.

Il en existe qui résultent du métabolisme endogène : ainsi la créatine des tissus transformée par le foie en créatinine.

On en trouve dans l'urine de 1 gr. 50 à 2 grammes par jour ; elle augmente dans le diabète grave, dans l'ictère grave ; elle est peu modifiée par la fistule d'Eck ou l'extirpation du foie et n'a de signification importante au point de vue clinique que d'apporter la possibilité d'explorer la fonction rénale. Dérot a montré que la créatinine du sang normal à 20 mmgr. par litre s'élève dans les affections du rein jusqu'à 50 mmgr. et, qu'à ce taux le pronostic doit être réservé.

Applications cliniques.

Maintenant voyons ce que l'on peut tirer de toutes ces études sur le métabolisme des substances azotées hépatiques, au point de vue clinique.

Voyons d'abord les signes observés en expérimentation sur le chien. Un chien auquel on a fait une fistule d'Eck maigrit et présente des parésies légères du train postérieur. Lorsqu'on l'alimente avec de la viande, il entre dans un état de torpeur avec paralysie spéciale du train postérieur avec ataxie, maladresse, chutes faciles ; ces signes cessent lorsqu'on ajoute du sucre à la ration alimentaire. C'est l'intoxication par la viande de Fischler.

Cette intoxication, on en a cherché l'explication dans l'excès d'ammoniaque, coïncidant avec une diminution dans l'élimination de l'urée. Il semble bien que l'intoxication par la viande d'un chien à fistule d'Eck soit d'origine hépatique et soit due à la mauvaise transformation des protides.

L'homme au cours des cirrhoses reproduit à peu près l'expérience du chien. Rien ne ressemble plus à un urémique qu'un cirrhotique à sa période terminale. Il présente de la torpeur, quelquefois du délire et même quelques petites crises convulsives avec agitation(1). Il entre dans un coma profond avec somnolence, qui ressemble entièrement à un coma urémique. Vous examinez le sang, il n'est pas chargé en urée ; l'intoxication est due à la présence en circulation de polypeptides en quantité anormale par rapport à l'azote total non protéique d'où l'élévation de l'indice d'imperfection de clivage.

On peut même observer un syndrome de méningite avec raideur de la nuque, signe de Kernig, méningite qui apparaît à la fin de l'évolution des cirrhoses et qui est due, non pas à un microbe, mais à une intoxication par les molécules volumineuses des polypeptides non transformées par le parenchyme hépatique.

A la période terminale des néphrites, on observe non seulement une élévation de l'urée mais aussi une élévation des polypeptides et les travaux de Cristol et de Puech, de Prunell y Sorta et de F.-C. Canale et de Chabanier ont montré que cette élévation de l'azote po-

(1) Noël Fiessinger. *Physiopathologie des syndromes endocriniens*. 1933, p. 191.

lypeptidique est fréquente à la fin des néphrites : dans l'urémie, il n'y a pas qu'une intoxication rénale, mais aussi une intoxication hépatique.

Enfin, j'ai montré avec mes collaborateurs qu'il existait une *peptidorachie*. Dans le liquide céphalo rachidien, on voit apparaître des polypeptides qui expliquent l'importance du syndrome toxique observé. Le taux des polypeptides peut s'élever d'ailleurs dans d'autres circonstances où le foie n'intervient pas, car ces polypeptides peuvent se former dans l'organisme, partout, à l'occasion d'une nécrose ou d'une dégénérescence parenchymateuse ou d'une hémolyse ou encore d'une suppuration. Il existe des polypeptidorachies secondaires et primitives, les premières secondaires à une polypeptidémie hépatique ou primitive avec formation *in situ* de polypeptides.

Le Pr Claude, Masquin, Dublineau et Mlle Bonnard ont montré que dans le liquide céphalo-rachidien des éthyliques chroniques et du délire de persécution on n'observe pas de polypeptidorachie, mais que, par contre, dans l'éthylisme aigu ou subaigu et dans certains états confusionnels, on constate l'élévation du taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien.

Claude, Baruk et H. R. Olivier enregistrent le même phénomène dans le sommeil cataleptique et dans la stupeur catatonique.

Dans ces cas, la polypeptidémie n'est pas constante. La formation des polypeptides est locale.

Avec Michaux et Herbain, j'avais montré qu'à la suite de l'hémorragie méningée ou cérébrale, on peut observer, chez des sujets en cours d'évolution, des accidents toxiques quelquefois sérieux avec aggravation, agitation, crises convulsives, états méningés dus à des phénomènes nerveux, l'apparition, dans le liquide céphalo rachidien, de polypeptides formées *in situ*. On peut en conclure qu'il n'existe pas seulement une pathologie de polypeptides due à l'imperfection de la fonction hépatique, mais encore une pathologie de polypeptides formées dans l'organisme par suite de l'autolyse protidique. La notion de cette polypeptidorachie apporte à l'étude des syndromes toxiques nerveux une source riche en renseignements.

Enfin, il existe au cours des maladies du foie des *syndromes d'intoxication acétonique* décrits par Marcel Labbé et Bith, Marcel Labbé et Baumgartner, et récemment par deux auteurs lyonnais, Thiers et Vachez. Ils se traduisent par un coma avec respiration de Kussmaul,

hypotension oculaire et élimination de corps cétoniques dans les urines. Cette symptomatologie se rapproche entièrement du coma diabétique. Elle s'observe en période terminale des maladies du foie et dans certaines insuffisances hépatiques graves. Le fait s'explique, puisque nous avons vu que les corps cétoniques peuvent être transformés et brûlés dans le foie et provenir du métabolisme de certains amino-acides.

Ces faits prouvent que l'insuffisance fonctionnelle du foie apporte, au métabolisme des protides, des troubles importants, dont la conséquence est l'absence de transformation des grosses molécules peptidiques ou amino-acides. Cette non-transformation crée une pathologie toxique, qui n'en est qu'à ses débuts, non pas à ses débuts évolutifs, mais à ses débuts de diagnostic. C'est une pathogénie nouvelle que l'on découvre pour expliquer des accidents toxiques dont on ignorait la nature.

La polypeptidotoxie est au foie ce que l'azotémie est aux reins.

CHAPITRE III

LA TRAVERSÉE RÉNALE DE L'URÉE

La traversée rénale de l'urée fait intervenir différents éléments anatomiques, dont deux restent au premier plan : le glomérule de Malpighi et le tube contourné.

Le *glomérule de Malpighi* est un bouquet vasculaire dans un plasmode sans délimitations cellulaires. Il est compris dans la capsule de Bowman.

Le *tube contourné* est bordé par une couche cytoplasmique avec des noyaux à la région moyenne ; les bâtonnets de Heidenhain strient la région basale et, au niveau de la lumière dans la région superficielle, se dessine la bordure en brosse.

Ce tube décrit quelques contours et se continue par l'anse de Henle qui aboutit elle-même après la pièce intermédiaire dans la pyramide de Malpighi.

Le vaisseau, qui vient d'irriguer le glomérule, va se disperser sur les tubes contournés pour aboutir ensuite aux veines rénales.

Le même sang traverse le glomérule et vient ensuite au contact du tube contourné.

DIFFÉRENCIATION FONCTIONNELLE

A quoi servent ces deux éléments du parenchyme rénal : le glomérule de Malpighi et le tube contourné ? Quel est celui des deux qui sécrète les éléments de l'urine et comment se fait cette sécrétion ?

A ce sujet, on a fait une expérience classique sur le rein de grenouille. Le rein humain offre l'inconvénient de réunir sur les mêmes vaisseaux la vascularisation du glomérule et du tube contourné, mais, chez la grenouille, le tube contourné est irrigué par un système veineux différent de l'artère glomérulaire, c'est ce que l'on appelle la veine porte

rénale ; il est donc facile de séparer nettement la circulation du glomérule de la circulation du tube.

NUSSBAUM lie l'artère du glomérule, il supprime ainsi fonctionnellement le glomérule et peut étudier de quelle façon sécrète le tube contourné. Il constate que la sécrétion rénale de l'urine est supprimée, mais que, s'il injecte de l'urée dans les veines de la grenouille, la secrétion se produit. Si, au lieu d'urée, il injecte du sulfo-indigotate de soude, il constate que ce sulfo indigotate de soude colore l'épithélium des tubes contournés. Il en conclut que l'artère glomérulaire apporte au rein l'eau et que l'urée de même que les substances colorantes sont éliminées par le tube contourné.

Ces expériences ont une contre-partie dans les anciennes recherches de GURWITSCH. Cet expérimentateur fait l'expérience inverse : il lie la veine porte rénale au lieu de lier l'artère glomérulaire, et par là il supprime le tube contourné. Il injecte du carmin d indigo et de l'urée et il constate que ces substances ne sont plus sécrétées ; il en conclut que le glomérule et le tube contourné n'ont pas les mêmes fonctions.

Pour comprendre le rôle respectif du tube contourné et du glomérule, il est absolument indispensable de s'appuyer sur les expériences de la physiopathologie. On a à ce sujet défendu plusieurs théories que nous allons passer en revue.

La première de ces théories est celle de HEIDENHAIN, qui admet que le glomérule sécrète l'eau, les sels, le sucre ; que le tube contourné sécrète l'urée, l'acide urique, l'acide hippurique et les substances extractives en général.

LUDWIG puis, après lui, CUSHNY ont soutenu une opinion toute différente : le glomérule sécrète toutes les substances plasmatiques, mais le tube contourné absorbe la grande majorité de ces substances, surtout les substances à seuil, c'est-à-dire celles qui ne sont éliminées qu'à partir d'une certaine dose, comme le sucre, le glucose et l'albumine.

La dernière interprétation classique française est celle de LAMY, MAYER et RATHERY. Elle se rapproche un peu de celle de HEIDENHAIN : le glomérule a peut-être un rôle d'émission d'eau, mais surtout un rôle pulsatile ; il brasse par sa contraction pulsatile tout le contenu des tubes urinifères, le tube contourné sécrète sous deux réalisations à la fois : une sécrétion et une concentration. Dans l'urine vont en effet

sortir des substances à une concentration supérieure à la concentration plasmatique.

Ces grandes théories nous permettent de nous guider dans l'étude des conceptions expérimentales.

EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL

Le rein sécrète principalement de l'urée. Cette urée est-elle toxique ?

Dans ses leçons sur les « Propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme », leçons faites au Collège de France en 1858, Cl. Bernard déclare :

« Pour résoudre cette question de savoir si l'urée est un poison, on a eu recours au procédé le plus direct, qui consiste à en injecter dans le sang une quantité assez considérable. Ces expériences ont été faites ; M. Gallois les a reproduites ici et a vu que l'injection de l'urée dans le sang est innocente, qu'on peut en injecter beaucoup sans déterminer de désordres remarquables et surtout sans rien produire de semblable aux accidents observés dans les maladies qu'on a considérées comme dues à l'accumulation de l'urée dans le sang. »

L'innocuité de l'urée étant reconnue, il a fallu se rejeter sur une autre explication pour rendre compte des désordres qui, chez l'homme, étaient considérés comme coïncidant avec sa présence dans le sang.

« Les désordres observés ont été dès lors attribués, non plus à l'action de l'urée, mais aux produits de sa décomposition et spécialement au carbonate d'ammoniaque. »

Cl. Bernard s'appuyant sur les données expérimentales conclut : il y a intoxication d'origine rénale mais ce n'est pas l'urée, qui en est la cause. Ces constatations n'ont pas toujours été confirmées.

Ainsi, Roger et Binet font aux lapins des injections intraveineuses lentes de solution d'urée et constatent que la mort survient avec des phénomènes convulsifs, lorsque l'animal reçoit 7,32 gr. d'urée par kilo.

Binet, Arnaudet et Mlle Marquis constatent de la même façon que la toxicité de l'urée se traduit par une diminution de la respiration des tissus et enfin le Pr Merklen, de Strasbourg, et Gounelle rapprochent l'urée des dérivés barbituriques, véronal, dont la molécule d'uréide explique l'importance de la toxicité.

Comme pour obtenir des signes toxiques avec l'urée, il en faut des doses beaucoup plus élevées que celles que l'on observe en clinique, il

est nécessaire d'admettre qu'à l'origine des accidents toxiques il n'y a pas seulement l'urée, mais des molécules toxiques encore peu connues dont l'urée n'est qu'une façon de compagnon.

Lorsque, chez l'animal, on supprime la sécrétion rénale, on détermine une intoxication toujours mortelle. Cette suppression peut être obtenue de différentes façons : par ligature bilatérale des uretères, par anastomose urétéro-veineuse, en abouchant l'uretère dans la veine cave inférieure, et enfin par néphrectomie bilatérale. Dans ce dernier cas, on enlève les deux reins, donc l'organe entier de la sécrétion ; dans la ligature de l'uretère, on ne fait que supprimer la voie de sortie et dans l'urétéro-veineuse, on fait déboucher le produit de sécrétion dans la circulation.

Dans ces trois cas, les manifestations toxiques ne se produisent pas de la même façon. Ainsi, au 3e jour, l'urée :

dans la ligature bilatérale des uretères est à 4.15 ;
dans l'anastomose urétéro-veineuse à 4,19 ;
dans la néphrectomie bilatérale à 4,90.

La mort survient :

au 5e jour dans la ligature bilatérale ;
du 3e au 5e dans l'anastomose, et,
au 3e jour dans la néphrectomie bilatérale.

De ces expériences, on peut donc conclure : en supprimant le rein, on enlève non seulement l'organe qui sécrète, mais un organe qui réalise une fonction interne d'une certaine utilité.

Les reins ne remplissent pas seulement un rôle de sécrétion, mais encore aident à maintenir l'équilibre, au point de vue métabolique.

L'animal meurt dans le coma ou avec des crises convulsives, des tressaillements musculaires et un état qui se rapproche beaucoup des manifestations nerveuses que l'on observe au cours de l'urémie chez l'homme.

On a pu chez l'animal provoquer des néphrites et par la suite des azotémies. En 1907, j'ai publié un travail sur l'intoxication des cobayes et des lapins par le sublimé en insistant sur l'importance des lésions rénales obtenues. De nos jours, le toxique néphrogène par excellence est le nitrate d'urane ; le Pr Mauriac (de Bordeaux) injecte 2 mmgr. par kilogramme et la mort survient au 6e jour avec des doses d'urée 6 gr. dans le sang. Binet et Marek ont aussi recours au nitrate d'urane et publient à ce sujet d'intéressantes expériences.

Rathery a fait à ce sujet des constatations très instructives. Parmi les nombreux faits expérimentaux qu'il rapporte, avec Debot, au congrès d'Evian 1933, nous ne conserverons que l'expérience du chien Pascal, qui a présenté une néphrite uranique, dont voici les résultats :

	URÉE	CHLORE Plasmat.	CHLORE Globul.	R.A.	pH SANG	ALB.
Avant	0,25	4,01	1,63	46,1	7,27	0
2 jours après.	1,60	4,51	2,63	26,1	7,06	+ ;
3 — —	3,20	4,11	2,55	14,8	6,98	
5 — —	6,60			12,7	6,97	traces
6 —				13,7	7,08	0

Dans cette intoxication, vous assistez donc à l'ascension très rapide et progressive de l'urée, à la diminution de la réserve alcaline, à l'augmentation du chlore globulaire et plasmatique.

Les animaux ainsi intoxiqués présentent des intoxications graves et, généralement, on observe un parallélisme étroit entre la dose toxique et l'importance de l'azotémie provoquée.

Pasteur Vallery Radot a recours aux hydroxydes de bismuth pour provoquer chez l'animal des néphrites ; il a obtenu suivant les doses employées des azotémies plus ou moins élevées. Enfin, récemment, ce même auteur chez le lapin avec les sels d'or, chrysalbine et allochrysine, détermine des lésions importantes des tubes contournés. L'avantage des sels d'or est en particulier de permettre facilement la recherche microchimique du métal dans les cellules et c'est ainsi que Pasteur Vallery Radot, constate à l'aide de la réaction du chlorure stanneux, que les sels d'or se disposent seulement dans les tubes contournés, où il existe des lésions dégénératives importantes. Il y a un rapport étroit entre l'altération histologique et le dépôt du métal.

Ces notions expérimentales établissent une constatation intéressante : les métaux lourds, mercure, bismuth, or, constituent des toxiques importants des reins.

L'expérimentation nous prouve en tout cas que l'altération du rein ou son ablation détermine une rétention de l'urée et toutes les fois que se produit cette rétention d'urée apparaissent des phénomènes toxiques.

LA SÉCRÉTION DE L'URÉE ET SES LOIS

Dans le sang, cette urée se trouve à une concentration de 0,25 à 0,45 par litre dans le sérum. Si nous éliminions par litre d'urine cette con-

centration d'urée, nous ferions certainement de l'azotémie, car le débit quotidien doit être de 10 à 20 grammes, ce qui nécessiterait de 20 à 40 litres d'urine. Aussi le rein concentrera-t-il cette urée urinaire et cette concentration va suivre les variations journalières.

C'est que le rein normal a pour principale fonction, comme l'ont montré Ambard et Papin, celle de réaliser la *concentration maxima*.

Dans les expériences de Legueu et Ambard, ou de Castaigne, on donne au sujet à explorer un minimum d'eau et un maximum de protides. L'expérience se fait de la façon suivante : on coagule 3 litres de lait, on les donne à manger au malade sous la forme de fromage, sans eau ; le sujet n'ayant pas d'eau à uriner est obligé d'uriner son urée en concentration maxima. Son élimination augmente d'heure en heure jusqu'à un taux qu'il ne peut plus dépasser et ce taux de concentration maxima est de 45 à 50 grammes par litre. Mais, pendant ce temps, il a à peine élevé son azotémie, il se débarrasse donc de son urée en le concentrant dans le minimum d'eau qu'il peut avoir. Cette propriété de concentration maxima du parenchyme normal se modifiera quand l'organisme sera malade : *la concentration maxima est fonction de l'état de la qualité du parenchyme*. Certaines néphrites ne peuvent concentrer qu'à 20 gr. ou à 10 gr. ou même à un taux moins élevé. C'est dire que pour éliminer autant d'urée que le sujet normal, il faut au néphritique 3 à 5 fois plus d'eau.

Une autre particularité de l'urée est son *absence de seuil*. Tout individu, même serait-il à la diète, urine de l'urée ; dès qu'il existe dans le sang 25 cgr. d'urée, il en sort dans les urines, il n'y a donc pas de taux si minime soit-il d'urée sanguine qui ne s'accompagne d'azoturie. Ce fait oppose l'urée au chlorure, au chlore, au sodium et au glucose, qui, au contraire, possèdent un seuil.

Le *débit de l'urée* se calcule sous la forme de quantité d'urée éliminée, non pas par litre d'urine, mais par 24 heures. Ce débit a comme symbole la lettre D.

Ces notions étant fixées, nous pouvons énoncer les deux lois de la sécrétion rénale normale : *les lois d'*Ambard.

1° Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante (C), l'urée dans le sang (U) étant variable, le débit (D) varie proportionnellement au carré de la concentration sanguine.

2° Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang et que le sujet débite l'urée en concentration variable, le débit de l urée et

inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans les urines.

Le rein normal fonctionne mathématiquement, si bien que l'on peut formuler ce qu'on a appelé la *constante d'Ambard*, normalement à 0,07, s'élevant en pathologie à 0,20 et 0,40, et qui s'exprime :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \sqrt{\frac{C}{5}}}}$$

Mais encore faut-il quand on étudie une constante d'AMBARD savoir s'y prendre, avec toutes les précautions nécessaires, pour éviter les causes d'erreur.

Pour qu'une constante soit juste, il faut que le sujet :

1° Soit à jeun, de préférence loin d'une période digestive, durant laquelle la circulation de l'urée est augmentée ;

2° Qu'il ait pris le matin à jeun 200 gr. d'eau de façon à diluer autant que possible ;

3° Qu'il soit couché, car l'oligurie orthostatique, peut troubler les constantes.

On fait uriner le malade, au début de l'expérience ; il faut qu'il vide sa vessie ; on lui prend du sang au bout d'une demi-heure et, après une heure, on recueille l'urine sécrétée pendant l'heure. On fixe dans le sérum et dans l'urine la concentration en urée ; pour calculer le débit de l'urée urinaire, on multiplie par la quantité qu'aurait urinée le sujet en 24 heures d'après la quantité secrétée en une heure. Si on se trompe de 5 cmc. d'urine dans les prélèvements, la constante devient inexacte ; il faut donc parfaitement vider la vessie avant et après l'heure d'expérience, et, si on a affaire à un prostatique, il sera nécessaire de le sonder deux fois, ce que malheureusement on ne fait pas toujours.

Il y a encore d'autres causes d'erreur : les dosages peuvent n'être pas faits d'une façon précise ou les résultats sont erronés par les calculs.

Il existe aussi des *variations physiologiques* que j'emprunte à un travail d'AMBARD, SCHMID et STAHL de Strasbourg :

Un sujet prend son repas habituel la veille au soir,

le matin, à 7 heures, sa constante est de 0,078,

à midi, de 0,081,

à 14 heures, de 0,085.

Un autre sujet normal prend la veille au soir un repas sans protéiques,

à 7 heures du matin, sa constante est de 0.086.

à 15 heures, de 0,104.

Elle est donc plus élevée après un repas sans protéiques qu'après un repas habituel.

La veille au soir, un sujet prend un repas sans hydrates de carbone :

à 7 heures, sa constante est de 0,076,

à midi, de 0.083.

D'où, nous pouvons conclure qu'il ne faut jamais étudier la constante d'Ambard à partir de 11 heures du matin en raison de son élévation physiologique ultérieure.

Cette constante d'Ambard peut être utile en pathologie ; lorsqu'elle est bien faite, elle peut être un symptôme très précoce dans les lésions rénales et on peut observer des élévations de constante d'Ambard au cours des néphrites chroniques avant l'apparition de l'azotémie.

Mais vous devez savoir que chez les cardiaques, chez les oliguriques et chez les urinaires prostatiques ou rétrécis de l'urètre, la constante d'Ambard peut être facilement troublée par des conditions anormales.

Les travaux d'Ambard constituèrent une véritable révolution en physiologie moderne. C'est la première fois qu'on évaluait un fonctionnement viscéral suivant une formule mathématique. Toute surprenante que paraisse cette manière de voir, elle exprime une vérité certaine. Aussi, la méthode d'Ambard eut-elle ses variantes

Van Slyke établit le *coefficient d'épuration sanguine* et énonce deux formules : la *Maximum Clearance* et la *Standard Clearance*.

Pour la première, il faut que le rein secrète au moins 2 cmc. d'urine régulièrement à la minute et on formule :

$$Cm = \frac{\text{concentrat. urée de l'urine} \times \text{Volume de l'urine}}{\text{Urée du sang}} = 72$$

La deuxième formule est :

$$Cs = \frac{\text{Concentrat. urée de l'urine} \times \sqrt{\text{Volume de l'urine}}}{\text{Urée du sang}} = 46 \text{ cc.}$$

Ces deux chiffres 72 et 46 signifient que 72 et que 46 cmc. de sang ont été débarrassés de leur urée dans une minute.

Enfin, il existe des travaux plus intéressants et plus modernes : ce sont les recherches de REHBERG, au sujet de l'élimination rénale. Cet auteur soutient tout d'abord que l'urée ne permet pas d'explorer un rein, car l'urée est une substance mal éliminée par le rein ; il ne faut pas interroger l'urée, mais la *créatinine*.

Ainsi, dans le sang, l'urée est à la concentration de 0,20, passe dans l'urine à la concentration de 12 gr. par litre ; la créatinine est à la concentration sanguine de 0,1 et passe dans l'urine à la concentration de 1 gramme. L'urée a donc été concentrée de 60 %, tandis que la créatinine a été concentrée de 100 %. Le rein exerce sa propriété de concentration la plus forte sur la créatinine.

REHBERG fait prendre à un sujet normal 2 gr. de créatinine dans 500 cmc. de lait sucré ; il recueille l'urine au bout de 60 minutes. On fait une prise de sang au début et à la fin de l'expérience sous paraffine et en présence d'oxalate et on dose dans ce sang la créatinine, l'urée et les chlorures, de même que dans les urines. On connaît ainsi le débit de la créatinine, de l'urée et des chlorures et on peut évaluer le phénomène de réabsorption. Le point important des expériences de REHBERG est, en effet, d'avoir rappelé les anciennes expériences de CUSHNY : la créatinine est sécrétée par le glomérule et traverse le tube contourné sans être absorbée, l'urée traverse comme les chlorures le glomérule et semble absorbée dans le tube contourné. Pour connaître le mode de traversée rénale, ce n'est pas l'urée qu'il faut interroger, mais la créatinine.

Ces recherches seraient intéressantes, si elles avaient été confirmées par les auteurs.

GOVAERTS et GAMBIER (de Bruxelles) font à ce sujet des constatations qui semblent infirmer les affirmations de REHBERG :

« 1° L'étude de la fonction rénale aux divers stades d'évolution d'une néphrose mercurielle, qui s'est terminée par la guérison, a montré au début un déficit global portant sur l'élimination de l'eau, de la créatinine, de l'urée, du chlorure de sodium. Progressivement s'est faite une récupération de toutes ces activités. »

« 2° Lorsque les altérations fonctionnelles étaient maxima, le pouvoir de concentration du rein pour la créatinine se trouvait être plus faible que pour l'urée, à l'inverse de ce que l'on observe normalement. »

« 3° Les résultats fournis par l'étude de la constante d'AMBARD et de

la « blood urea clearance » de VAN SLYKE ont été pratiquement équivalents. Ces deux épreuves mettaient encore en évidence un déficit de l'élimination uréique trois mois après l'intoxication, alors qu'à ce moment la diurèse par l'eau et la sécrétion de la créatinine étaient redevenues normales. »

Il résulte de ces constatations que l'exploration de REHBERG est certes très intéressante pour explorer un sujet normal, mais que pour le sujet pathologique, il est préférable d'avoir recours à la constante d'AMBARD.

RAPPORT ENTRE LE DÉBIT DE L'URÉE ET LA PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

On a cherché à comparer la sécrétion de l'urée à un autre phénomène, la sécrétion de la phénolphtaléine. On en injecte dans les veines et dans les muscles 6 mgr. dans un cmc. de liquide. Cette substance sera éliminée par le rein ; après une demi-heure et une heure, on cherche la quantité éliminée. Pour les injections intramusculaires, on recueille les urines émises après 70 minutes, et après alcalinisation, on évalue par la teinte au colorimètre la quantité de colorant éliminé. On peut aussi opérer par comparaison, on établit la solution étalon, en ajoutant à un litre d'eau, les 6 milligrammes de PSP et en diluant cette eau jusqu'à ce qu'elle ait la teinte de l'urine, on évalu ainsi la quantité de phénolphtaléine éliminée Le sujet normal en élimine de 50 à 60 %.

Pour WIDAL, WEILL et Pasteur VALLERY-RADOT, l'élévation de l'élimination est étroitement parallèle aux modifications de la constante ; l'élimination de l'urée ou l'élimination de la phénolphtaléine obéissent aux mêmes lois.

Les travaux récents de MEYER et de JOURDAIN (de Bruxelles) ont montré, par contre, qu'il n'existait aucun parallélisme entre l'une et l'autre de ces deux méthodes et que l'on peut constater des rétentions d'urée sans rétention de phénolphtaléine et inversement ; l'exploration colorante ne peut déplacer, ni remplacer l'évaluation de la constante et surtout les dosages de l'azotémie.

Vous voyez quel intérêt il y a à voir large, et combien il faut quelquefois accumuler de techniques pour arriver à faire un choix dans l'exploration d'un parenchyme rénal.

VALEUR CLINIQUE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU REIN

J'ai insisté tout d'abord sur les conditions cliniques d'exploration d'un rein vues à travers la constante d'AMBARD ou à travers l'azotémie.

Il est absolument indispensable que ce rein ait *assez d'eau* à uriner. Supposez par exemple qu'un rein concentre normalement à 50 par litre, mais que le sujet n'ait à sa disposition pour uriner que 100 cmc. Il ne pourra éliminer que le 1/10 de 50 gr. donc 5 gr., mais si son alimentation lui a apporté 20 gr. d'urée et s'il ne peut en éliminer que 5 gr., il fera de l'azotémie. Cette azotémie ne prouve pas que le rein soit malade, mais seulement qu'il y a insuffisance d'eau.

Il faut que vous soyez assuré d'*une vascularisation suffisante* ; dans les insuffisances cardiaques, dans les diarrhées, dans les vomissements, il se produit un déficit en eau à secréter d'une part ou des troubles de vascularisation d'autre part, et qui peuvent déterminer l'apparition d'une azotémie extrarénale.

Vous devrez aussi étudier un organe stabilisé. Nous venons de voir, avec le sujet normal, quelles variations physiologiques il traverse dans sa journée, que sera-ce avec une pneumonie, une maladie aiguë ou une intoxication aiguë ? Le sujet modifiera sa constante d'AMBARD, de 20 un jour et à 12 le lendemain ; il faut choisir son moment : observer le malade au repos, dans une période d'immobilisation pathologique, à la diète et le matin.

Enfin, il faut que le foie soit indemne. Nous avons vu que l'urée est formée par le métabolisme hépatique ; si le foie est insuffisant, il sécrétera peu d'urée, si le rein en élimine insuffisamment, il se pourra que le rein soit malade, mais qu'il n'y ait pas d'azotémie. C'est comme si vous aviez un réservoir qui se remplit, et dont l'écoulement de sortie est minime; pour ne pas risquer une inondation, vous fermez tout simplement le robinet d'apport. Dans les insuffisances hépatiques, c'est le robinet d'apport qui se ferme. Il n'y a plus de formation d'urée et fatalement *l'insuffisance hépatique freine l'azotémie de l'insuffisance rénale*.

Cependant vous verrez des hépatonéphrites qui peuvent s'accompagner d'azotémie : il en est ainsi de la spirochétose où il existe à la fois de l'ictère, témoin de l'atteinte du foie, et de l'albuminurie, témoin de

l'atteinte du rein, et cependant, dans cette maladie, il existe de l'azo témie, car l'*insuffisance rénale a primé l'insuffisance hépatique*.

Vous avez dans ce cas des interréactions fonctionnelles qui agissent de telle sorte qu'entre les deux organes, foie producteur, rein sécréteur, il s'établit des balances difficiles à entrevoir dans leur complexité. Il est absolument indispensable, si vous voulez connaître le fonctionnement rénal de connaître l'état du foie, mais, inversement aussi, le rein peut troubler l'exploration fonctionnelle du foie.

En effet, dans l'exploration du foie, nous devons explorer, soit les rapports azoturiques, soit les rapports sanguins.

Si vous étudiez le rapport urinaire et qu'il existe une lésion rénale, votre élimination peut être troublée, non pas par suite d'un trouble hépatique, mais par suite d'une mauvaise élimination rénale.

Si ce sont les rapports sanguins et que vous formuliez le rapport azotémique de Marcel LABBÉ et NEPVEUX $\frac{\text{Urée du sang}}{\text{Azote total non protéique}}$ l'urée sanguine s'élève en raison de la lésion rénale et le rapport ne permet plus d'évaluer l'importance du trouble hépatique.

Les deux altérations fonctionnelles arrivent ainsi à se troubler réciproquement et à empêcher le médecin d'utiliser facilement les renseignements fournis par les explorations La pathologie pluriviscérale complique l'interprétation et l'analyse des troubles monoviscéraux.

Pour les polypeptides, il peut se produire un fait semblable : il existe dans l'urémie une période terminale toxique durant laquelle non seulement l'urée est retenue, mais encore les polypeptides ; celles-ci montent en circulation, non parce que le foie les a laissées passer, mais parce que le rein les retient ; la conséquence est la même et vous observez de la polypeptidémie avec intoxication.

C'est la raison qui nous a fait utiliser le rapport d'insuffisance de clivage $\frac{\text{N polypept.}}{\text{N. total non protéique}}$ dont le dénominateur comme le numérateur sont influencés de la même façon par l'imperméabilité rénale et conservent dans cette circonstance la même valeur réciproque que leur impose le trouble de la fonction hépatique.

CHAPITRE IV

LES AZOTEMIES

Les azotémies représentent dans la médecine moderne des syndromes aussi importants par leur signification pronostique que par les discussions, dont ils ont été l'objet. Tous les jours, vous aurez à tirer du chiffre d'une azotémie et de l'ambiance clinique qui l'entoure un diagnostic un pronostic et un traitement, et vous pourrez commettre des erreurs graves, qui résulteront de l'ignorance où vous vous trouverez des recherches et des discussions qui ont chaque jour pour but d'éclairer la signification clinique de l'azotémie.

Au début WIDAL, JAVAL, LEMIERRE et leurs collaborateurs envisagèrent les azotémies comme la traduction dominante d'une lésion rénale. Les travaux allemands attirèrent l'attention sur le *Reststickstoff* de STRAUSS qui se rapproche de l'urée de WIDAL et qui est tout simplement l'azote total non protéique.

Après ces travaux, l'azotémie a été considérée comme la traduction des lésions rénales, entraînant comme conséquence des mesures sévères, des diètes azotées et chlorurées, de façon à rétablir l'équilibre du métabolisme azoté. Les travaux modernes ont montré qu'à côté des azotémies rénales, il y a place pour des azotémies extrarénales conduisant à des diagnostics et à des traitements différents.

LES AZOTÉMIES RÉNALES

L'azotémie est un symptôme important dans l'évolution des affections rénales. On peut au point de vue thérapeutique opposer les petites azotémies, dont l'azotémie d'alarme, aux azotémies progressives et aux azotémies dégressives.

a) L'azotémie d'alarme.

Normalement, l'azotémie oscille entre 0,25 à 0,45 par litre. *L'azotémie d'alarme* varie entre 0,50 à 1 gramme. Elle constitue le début de la maladie et doit faire prévoir l'évolution ultérieure d'une lésion rénale plus grave.

Elle peut être monosymptomatique, c'est-à-dire être la seule traduction d'une affection rénale au début, et Guy Laroche a insisté sur cette forme.

Quelquefois, elle peut s'accompagner d'hypotension (Lian) : la plupart du temps, il n'existe pas d'albumine, mais l'azotémie peut s'associer à une légère albuminurie et, dans d'autres circonstances ou chez les mêmes malades, à une légère hypertension. Petits symptômes, petite symptomatologie, que vous découvrez en examinant avec soin vos malades et qui vous permettent d'affirmer l'évolution d'une azotémie d'alarme d'origine rénale, c'est-à-dire une affection sérieuse.

b) L'azotémie progressive.

Un, deux, ou trois ans après, votre malade entre dans une deuxième période : l'*azotémie progressive* particulièrement étudiée par Widal et son école. Cette azotémie progressive se traduit par un syndrome chimique, un syndrome hématique et un syndrome clinique.

Le **syndrome chimique** est très important. Il a pour note dominante l'*azotémie*. L'azotémie se dose dans le sang, en ayant soin d'opérer à jeun et au repos. Elle a été étudiée par Widal qui a formulé à ce sujet des lois d'un grand intérêt clinique, mais qui sont loin d'être toujours exactes ; elles peuvent se schématiser de la façon suivante :

1 à 2 gr. d'azotémie, la survie est d'un an ;
au-dessus de 2 gr., la survie est de quelques mois ;
au-dessus de 3 gr., elle peut être de quelques jours.

Je dis « elle peut être », car toute formule schématique en médecine est une formule forcément inexacte. Widal d'ailleurs en établissant cette formule en connaissait très bien la fragilité. L'azotémie peut atteindre des taux assez élevés dans des néphrites aiguës, ainsi monter à 6 gr. ou 7 gr., au dixième jour d'une anurie ou d'une néphrite mercurielle et cependant la guérison peut être possible. Pour attein-

dre ce taux dans une néphrite chronique, il faudra des années d'évolution, des *mises en charge* très lentes et durant lesquelles le malade reste un an ou 18 mois au taux de 2 gr., pour monter ensuite à 2,50 ; la marge réelle est beaucoup plus élastique qu'elle ne l'était dans les lois de WIDAL, il faut tenir compte des conditions qui président à l'azotémie, et à l'ambiance clinique qui l'entoure, pour formuler un pronostic.

A ce sujet, je rappellerai l'observation d'un entrepreneur de plomberie que j'ai suivi pendant 4 ans. Il avait une néphrite chronique, hypertensive, classique, sans céphalée, sans défaillance cardiaque ; son azotémie n'est jamais descendue au-dessous de 2 gr. Il suivait un régime sévère et immobilisait son azotémie sans aucune aggravation apparente, mais un jour il prit froid, son azotémie monta à 5 gr. et la mort survint en pleine urémie.

De semblables faits sont fréquents : il n'est pas de médecin, qui n'en possède de semblables dans sa documentation. Mais si les règles de WIDAL doivent subir une adaptation, le fait découvert par lui possède une valeur pronostique et clinique indiscutable :

Les hautes azotémies traduisent des lésions importantes des reins.

En même temps que l'azotémie, on observe, dans les néphrites aiguës, et surtout avec azotémies élevées, un autre trouble chimique : l'*acidose rénale*. L'acidose se retrouve surtout au cours des néphrites à évolution aiguë et à atteinte massive, elle a été parfaitement mise au point dans le rapport de RATHERY et DEROT au Congrès d'Evian en 1933 : ces auteurs ont montré tous les enseignements que l'on peut en tirer au point de vue clinique. Il reste difficile d'expliquer pourquoi cette acidose apparaît au cours des néphrites azotémiques.

Pour BLUM (de Strasbourg), le rein des néphrites retient le chlore et élimine le sodium. AMBARD a proposé une autre théorie : il existe dans le sang un excès de CO^2 ; le chlorure de sodium du plasma se dissocie, le chlore passe sur les globules rouges et se combine avec l'ion sodium de l'hémoglobine, le sodium se fixe sur le CO^2 du sang pour donner des bicarbonates ; le chlore fixé sur les globules, produisant ainsi de l'hyperchlorémie, excite les centres bulbaires et détermine de l'hyperventilation pulmonaire et cette dyspnée fait baisser la réserve alcaline.

En réalité, le problème est plus complexe et si on connaît l'acidose

rénale, on ne peut pas en savoir les raisons cliniques et leur développement.

Pour Henri Bénard et Lenormand, il peut s'agir aussi bien d'acides organiques que d'acides inorganiques.

Cette acidose se traduit par un *abaissement du pH sanguin* qui, normalement de 7,55, peut tomber, d'après H. Bénard, dans les néphrites avec azotémie à 7,04 ou 7.

Mais cet abaissement du pH n'est ni constant, ni proportionné à l'azotémie. Plus fréquente et plus fidèle serait la *baisse de la réserve alcaline* dans les grandes azotémies ; c'est d'ailleurs la conséquence du processus d'acidose. Normalement, la réserve alcaline oscille aux environs de 50 ou de 55 ; or, on peut voir des réserves alcalines qui baissent considérablement. D'un travail sur l'azotémie de H. Bénard, Lenormand et Merklen, je tire ces quelques chiffres :

Urée sanguine.	Réserve alcaline.
1 gr. 25	56 gr. 7
1 gr. 52	41 gr. 9
2 gr. 57	46 gr. 2
4 gr. 11	21 gr.
8 gr. 10	11 gr. 8.

Il semblerait donc qu'il existe un parallélisme entre la chute de la réserve alcaline et l'importance de l'azotémie, mais, pour Rathery, ce parallélisme ne se trouve pas constamment et l'on peut observer, surtout dans les néphrites à longue évolution, une azotémie assez élevée avec une réserve alcaline normale.

Cependant on peut très bien admettre, avec Rathery, Trocmé et Julien Marie, que le pronostic est en raison inverse de la réserve alcaline suivant cette formule : RA $<$ 20, pronostic fatal ; RA $>$ 30, pronostic moins grave. Donc, une réserve alcaline basse au cours d'une néphrite azotémique est toujours un signe de pronostic sévère.

Cette baisse de la réserve alcaline aboutit à un phénomène curieux, la *résistance à l'alcalinisation des urines*. On peut, à l'état normal, donner à un malade 4 gr. de bicarbonate de soude, en deux fois, dans 200 gr. d'eau à une 1/2 heure d'intervalle. Si on examine le pH des urines d'heure en heure dans les 5 premières heures, on constate que le pH s'élève de 8 unités de la première décimale, c'est-à-dire traduit une alcalinisation très nette des urines ; lorsqu'on fait cette expérience chez les sujets atteints d'acidose rénale, le pH des urines ne se modifie pas, mais il faut soulever comme critique à cette expérience

l'imperméabilité possible des reins aux ions sodium en raison de l'altération profonde dont ils sont le siège.

Blum, Delaville et Van Caulaert ont aussi signalé comme symptôme important, l'*hyponatrémie*, la diminution de l'ion sodium, mais H. Bénard, Lenormand et F. P. Merklen ont montré que l'on pouvait observer de l'hypernatrémie avec hypochlorémie et qu'en tout cas l'hyponatrémie n'est pas constante dans les néphrites à réserve alcaline basse.

L'*hyperchlorémie* est au contraire un symptôme bien plus important, il se montre presque toujours dans les néphrites graves. Vous savez que normalement le rapport $\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}}$ est de $\frac{1,8}{3,6} = 0,5$. Ce rapport d'équilibre chloré augmente dans les néphrites avec acidose, car le chlore du chlorure de sodium se fixant sur les globules rouges, par suite de l'état d'acidose sanguine, il en résulte une augmentation du chlore globulaire plus marquée que celle du chlore plasmatique. L'élévation de ce rapport n'est cependant pas un critérium d'acidose ; Blum et Ambard l'avaient cru, mais les travaux modernes de Rathery et ceux de H. Bénard, Lenormand et F. P. Merklen ont montré que cette interprétation n'était pas exacte. D'après leurs observations :

Dans un tiers des cas, il y a coïncidence d'un abaissement de la réserve alcaline et d'une élévation du rapport chlore sanguin ;

Dans un autre tiers, nous ne parlons que des grandes néphrites, la réserve alcaline est nettement abaissée, les modifications du rapport restent dans la limite des variations physiologiques,

Et enfin dans le dernier tiers, il y a discordance complète entre les modifications de la réserve alcaline et du rapport chloré.

Ces constatations établissent donc la possibilité de l'association d'une élévation du rapport chloré, mais son inconstance n'autorise aucune interprétation qui le prendrait pour assise.

Je passe rapidement sur les autres signes chimiques, qui peuvent exister au cours des azotémies :

La *polypeptidémie*, élévation du taux des polypeptides, signalée surtout par Cristol et Puech, qui peut atteindre 150 ou 200 mmgr. au cours des azotémies terminales ;

La *créatininémie* dont Rehberg a montré l'importance dans l'élimination rénale et qui est constante au cours des néphrites ; normalement de 2 cgr. 5, elle peut atteindre 5 cgr. ;

L'*indoxylémie*, étudiée par Obermayer et Popper et en France par Rathery et Sigwald, caractérise aussi la rétention rénale, ainsi que

l'*uricémie*, augmentation du taux de l'acide urique, qui est normalement de 4 cgr. à 5 cgr. par litre et

la *cholestérinémie* qui dépasse 1,50 et atteint 3 gr. au cours de néphrites, et sur laquelle ont insisté Chauffard et Grigaut.

Ainsi le rein se ferme et toutes les substances qui devaient être éliminées, qui devraient assurer ainsi la désintoxication, restent en circulation et deviennent la cause de graves accidents toxiques.

Le ***syndrome hématique*** consiste surtout dans de l'*hypoglobulie* : les malades présentent des anémies très prononcées à 3 millions, 2 millions cinq cent mille, avec diminution de la valeur globulaire, mais sans grandes modifications du nombre des leucocytes.

Le ***syndrome clinique*** des ***grandes azotémies*** comporte :

Des signes digestifs : inappétence, langue blanche ou langue sèche, odeur ammoniacale de l'haleine, vomissements fréquents sentant aussi l'ammoniaque, diarrhée profuse et hémorragies faciles au niveau des muqueuses et du tube digestif ;

Des signes d'intoxication nerveuse : torpeur, subdélire, confusion mentale, crampes musculaires, crises convulsives et signes méningés (raideur de la nuque et signe de Kernig) ;

Des signes d'intoxication respiratoire qui seront le rythme de Cheyne-Stokes, avec ses phases alternées de dyspnée et d'apnée, et les tachypnées, en position couchée, sans orthopnée.

Enfin, vous observerez des signes oculaires, rétinite brightique, des signes cutanés, du prurit, des sueurs d'urée, (transpiration des ailes du nez devenant pulvérulentes par la suite de la cristallisation de l'urée à la sortie des glandes sudoripares), des signes généraux, de l'amaigrissement, de l'hypothermie et d'autres complications viscérales, comme les péricardites brightiques.

Le tableau varie suivant les formes et l'évolution : certaines azotémies durent 3, 4, 5 ans, presque sans symptômes ; d'autres subissent des poussées irrégulières. Vous pouvez observer des rémissions et dans d'autres cas l'évolution se développe avec une extrême rapidité comme au cours de l'anurie calculeuse. Les malades n'urinent plus et après une longue période latente de 6 à 7 jours durant laquelle ils

continuent leur vie normale, apparaissent quelques soubresauts musculaires, de l'inquietude, de la céphalée, de l'anorexie, c'est la période intermédiaire de DONADIEU qui dure 2 ou 3 jours, puis en quelques heures les malades, qui étaient à peu près normaux, présentent des manifestations nerveuses importantes : convulsions, torpeur, coma et meurent. Dans la plus grande partie de cette urémie, la symptomatologie clinique est réduite à presque rien, toute la symptomatologie est chimique : on assiste à la montée lente de l'urée dans le sang ; il se produit une azotémie progressive et rapide et vers le 10e jour, quand l'azotémie atteint 5 à 6 gr., l'acidose et la baisse de la réserve alcaline apparaissent.

c) *Formes tolérées.*

Il existe des formes tolérées ou disproportionnées :

Les malades peuvent avoir peu d'azotémie et cependant une symptomatologie clinique inquiétante, et inversement des azotémies élevées pour une symptomatologie minime. Souvenez-vous que l'urée est toxique, mais à des doses considérables. Dans les néphrites, l'azotémie uréique semble surtout un témoin d'accompagnement d'autres substances toxiques que nous ne connaissons pas encore.

Accompagnement ne veut pas dire évolution proportionnelle, aussi, si l'urée est un témoin précieux, il n'est pas constamment un témoin fidèle.

Il faut aussi tenir compte de l'état des autres viscères, du foie, de l'estomac, de l'intestin, car les malades vomissent, présentent de la diarrhée, transpirent et par toutes ces voies ils rejettent de l'urée et des substances toxiques ; cette épuration accidentelle peut diminuer l'importance des rétentions.

d) *L'azotémie régressive.*

Il arrive que ces malades peuvent guérir ; étudions ces *azotémies régressives* au point de vue chimique et clinique. L'exemple le plus beau est donné par la fin d'une crise d'anurie : anurie postanesthésique, toxique, mercurielle ou de néphrite massive.

L'azotémie monte à six grammes au 5e, 6e jour de l'anurie, le malade est plongé dans un état de torpeur profonde, des soubresauts musculaires apparaissent, un peu d'œdème infiltre les zones déclives. Chimi-

quement, on observe la baisse de la réserve alcaline et l'élévation du rapport chloré. Supposez que, par suite d'une circonstance thérapeutique ou naturelle, les urines reparaissent et que le malade réagisse contre son intoxication. Le début de la sécrétion rénale est surtout composé d'eau ; l'urine sécrétée est haute en couleur, chargée en substances organiques, peu chargée en urée et en chlorures de sodium. Dans une deuxième étape, après 3 ou 4 jours, le rein commence à concentrer son urée. Ainsi le rein, qui rétablit sa fonction, commence à éliminer de l'eau et ce n'est qu'après avoir réalisé cette élimination aqueuse qu'il entreprend l'élimination uréique. Cette dernière apparaît d'abord à des doses minimes, puis de plus en plus élevées, et la quantité d'urine augmente progressivement, à mesure que la concentration s'élève. Pendant ce temps, le malade reste dans le même état nerveux ; l'intoxication ne cède que lentement, car l'azotémie change peu. La réserve alcaline, la polypeptidémie ont déjà baissé, tous les signes de cortège s'effacent et ce n'est qu'en dernier lieu, après 5, 6 jours de diurèse que l'urée du sang se décide enfin à descendre, car la diurèse, avant de se traduire par l'abaissement de l'urée sanguine, doit assurer le départ de l'urée infiltrée dans les tissus et dont le taux est toujours élevé.

Ainsi le rein, qui répare, traverse deux étapes : la diurèse aqueuse et la concentration uréique et chlorurée. Ce phénomène s'observe dans toutes les néphrites, néphrites aiguës infectieuses ou toxiques, néphrites de la spirochétose, avec le même caractère ; on le retrouve dans la pneumonie, dans les maladies infectieuses et toujours à la fin, en même temps que se produit la crise polyurique, se produit une crise azoturique Beaucoup de maladies, sans s'accompagner d'azotémie, donnent lieu à des crises d'azoturie, parce que, durant l'évolution de ces maladies, l'organisme se charge en urée, non pas dans le sang, mais dans les tissus et le fait est très net, en particulier, dans la pneumonie. Dans cette maladie, il n'existe pas d'azotémie, mais les malades font une azoturie terminale massive.

Vous voyez quelle importance prennent ces azotémies rénales, importance diagnostique et pronostique souvent si précieuse pour diriger le médecin. Mais celui-ci ne doit pas, pour les renseignements précieux de l'observation chimique, négliger le syndrome clinique ; les deux ont leur importance et c'est de leur confrontation que l'on tirera le plus d'enseignement.

LES AZOTÉMIES EXTRARÉNALES

Si l'azotémie est rénale, vous devez imposer à vos malades une diète très sévère ; mais si l'azotémie n'est pas rénale, la cause de la maladie étant en dehors du rein, le régime, comme le traitement, diffèrent. Si l'on doit le plus souvent déchlorurer les azotémies rénales, il faut parfois chlorurer les azotémies extrarénales.

Parmi les azotémies extrarénales, on peut citer l'*azotémie par oligurie* qui comprendra celle des asystoliques, des œdémateux, des ascitiques, des diarrhéiques, des vomisseurs, même des oliguries orthostatiques et celle des anuries douloureuses Ces sujets n'urinent pas assez d'eau. Prenons un exemple simple. Voici un rein normal qui concentre à 50 grammes d'urée par litre d'urine ; une circonstance extrarénale fait de telle sorte qu'il ne peut uriner que 100 cmc. ; il ne pourra éliminer que 5 gr. d'urée, et s'il faut en éliminer 10, il en résultera forcément donc une azotémie; celle-ci traduira seulement l'absence d'eau, le rein ne joue aucun rôle dans son déterminisme. On peut donc observer des azotémies extrarénales dans des maladies, où le rein est indemne, mais il est possible de l'observer aussi au cours de néphrites. Certaines néphrites empruntent leur symptomatologie azotémique à une cause extrarénale : ainsi une femme présentant une légère albuminurie est prise en cours d'une grossesse de vomissements incoercibles ; elle peut faire de l'azotémie à cause de ces vomissements et, comme elle est atteinte en même temps d'albuminurie, vous aurez tendance à attribuer cette azotémie à la lésion rénale et vous ferez ainsi une erreur de diagnostic, de pronostic et de traitement.

Etudions maintenant l'*azotémie par uréogénie* : nous avons vu que l'urée était formée dans le foie aux dépens des amino acides d'origine endogène ou digestive.

Ainsi, certains malades mangent trop de protéiques, et pour cette raison, peuvent présenter une azotémie. A ce sujet, on rappelle les observations des médecins américains qui, à titre expérimental, avaient pris 100 grammes d'urée et avaient fait monter leur azotémie à 2 gr. par litre.

Le sujet peut former trop d'urée endogène, s'il présente des hémolyses (grands traumatismes avec hémorragie), des cytolyses (nécroses,

gangrènes), des pyolyses (foyers suppurés) ; il libérera ainsi dans ses téguments des protides, des polypeptides, dont le foie tirera de l'urée en surcroît.

Parmi les azotémies par uréogénie organique, vous distinguerez :

Des formes hépatiques, sur lesquelles le Pr Roch (de Genève) a insisté, et où vous constatez l'hyperfonctionnement du foie à l'origine de l'hyperproduction d'urée ;

Ou encore cette *azotémie hépatique*, sur laquelle j'ai insisté et qui est très fréquente à mon avis : des sujets viennent vous voir avec 60 cgr. d'urée dans le sang, ils digèrent mal, présentent une langue saburrale, de l'asthénie, du subictère, pas d'albumine dans les urines, pas d'hypertension artérielle ; faites avec soin l'analyse chimique, et vous constaterez que ces 60 cgr. d'urée sont dosés classiquement à l'hypobromite ; si on pratique en même temps un dosage au xanthydrol, on n'observe plus que 40 cgr. d'urée. Avec mon assistant Maurice Herbain, j'ai étudié dans plusieurs cas cliniques cette azotémie hépatique : la différence des deux dosages provient d'une abondance anormale de polypeptides qu'explique le trouble fonctionnel du foie. Ces azotémies hépatiques guérissent facilement sans un régime sévère et en surveillant plus le foie que le rein.

On a signalé d'autres formes d'azotémie extrarénale dans les maladies nerveuses. Merklen (de Strasbourg) l'a signalée au cours des états méningés ; on l'a observée dans l'encéphalite (Ch. Richet fils et Dublineau), dans l'hémorragie cérébrale, après l'ablation des tumeurs cérébrales (De Martel).

De même, des azotémies peuvent apparaître dans les maladies des glandes endocrines, dans certaines maladies d'Addison, dans l'insuffisance thyroïdienne, de même qu'on peut observer l'inverse avec l'opothérapie thyroïdienne.

Enfin il existe une azotémie très importante : c'est l'*azotémie par manque de sel*. Nous avons vu que l'azotémie des grandes néphrites s'accompagnait de surcharge en chlore et qu'il peut être nécessaire dans ces cas d'employer une diète de sel, le régime déchloruré. Si nous sommes en présence d'une azotémie par manque de sel, c'est l'inverse qu'il faudra faire. Cette azotémie a été étudiée par le Pr Rathery, Blum et van Caulaert, de Strasbourg. Rudolf la nomme « chloropénie autonome ». On distingue au point de vue clinique deux types d'azotémie par manque de sel :

La chloropénie d'apport
et La chloropénie de rejet,
suivant que le malade est en carence de sel dans son alimentation ou qu'il le rejette, ailleurs que par les reins, dans les diarrhées ou les vomissements.

Comment se reconnaît cette azotémie ? Par la chloropénie, par la diminution de chlore.

Examinez la formule $\frac{\text{chlore globulaire } 1,8}{\text{chlore plasmatique } 3,6} = 0,5$, vous voyez que le chlore plasmatique peut descendre à 2,5, le chlore globulaire au-dessous de 1,5 et le taux peut ainsi tomber très bas. Vous auriez tendance à croire alors qu'il suffira de doser le chlore pour être fixé sur l'absence de lésion rénale. Or Rathery a montré qu'il existe des azotémies avec chloropénie et acidose au cours des néphrites et vous pouvez en distinguer trois types :

Les néphrites aiguës qui urinent avec du sel (Merklen, Lemierre, Etienne Bernard) ;

Les néphrites chroniques peu azotémiques, chloropéniques, avec une réserve alcaline presque normale ;

Des néphrites chroniques à la fin, avec fortes azotémies et chloropénie.

Donc, le dosage de chlore ne suffit pas au cours d'une néphrite pour affirmer la nature extrarénale d'une azotémie.

Comment s'explique cette azotémie par manque de sel ?

Blum prétend que l'organisme retient l'urée pour compenser le manque de sel qui abaisse sa concentration moléculaire. Cette explication est bien fragile, car l'urée et le chlore n'ont pas les mêmes concentrations moléculaires.

Le manque de sel par manque d'apport et par rejet explique très bien dans certains cas le phénomène ; vous observerez aussi des azotémies par atteinte des concentrations maxima et le manque de sel résulte des conditions, qui ont présidé au manque d'eau et le manque d'eau est cause de l'azotémie par limitation de l'élimination uréique.

Rathery observe très justement que le chlorure de sodium est indispensable à la fonction rénale et que l'absence ou la diminution de chlore dans le sang aboutit à une diminution fonctionnelle du rein, dont la conséquence est la rétention de l'urée. Ainsi certaines azotémies extrarénales sont fonctionnellement rénales.

Ces constatations ont une importance pratique considérable, car elles conduisent à la chloruration de ces malades.

Comment faire le diagnostic ? La clinique domine tout, en présence d'une azotémie avec diminution de chlore dans le sang, vous commencez par prendre la tension artérielle, si elle est basse, si le malade vomit, s'il n'a pas d'albumine dans les urines, le diagnostic d'azotémie extrarénale s'impose et le régime chloruré peut être prescrit.

Mais on peut trouver des *complexes* dans les maladies infectieuses, dans les intoxications aiguës, où s'associent l'albuminurie rénale et l'azotémie extrarénale par manque d'eau ou manque de sel ; on en observe dans les néphrites et le diagnostic peut alors être très difficile ; n'oubliez pas cependant que le chlore ne peut manquer sans raison, les vomissements et la diarrhée seront des symptômes nécessaires. Mais il existe des observations plus difficiles à classer et à interpréter, comme celle de LEMIERRE, THUREL et RUDOLF : un malade présente une néphrite azotémique avec hypochlorémie, on le rechlorure, la chlorémie remonte, l'état général s'améliore, mais l'azotémie s'accentue. Nous avons ainsi un exemple qui nous montre que l'hypochlorémie peut être indépendante et ne pas se rattacher à l'azotémie.

CONCLUSIONS PRATIQUES

Le problème diagnostique semble très compliqué ; en réalité, il est très simple : vous devez étudier avec soin vos malades : si vous avez affaire à une néphrite aiguë toxique, infectieuse, mercurielle, vous observez immédiatement un syndrome rénal dominant, l'azotémie ; vous dosez alors les chlorures, et si vous constatez une diminution du chlore, ne rechlorurez pas vos malades sans prudence ; il faut agir progressivement et avec discrétion.

Donc, pas d'idées absolues et quand vous faites le diagnostic d'azotémie extrarénale et qu'il existe des symptômes rénaux, il faudra être prudent dans la rechloruration. Par contre, s'il n'existe pas de signe de néphrites, si l'albuminurie fait défaut, s'il y a une raison d'apport ou de rejet de chlore, le diagnostic est très simple : vous avez affaire à une fausse azotémie due à un déficit, il faut rendre du chlorure de sodium à cet organisme, et l'équilibre chimique se rétablira.

L'analyse clinique doit donc comprendre deux étapes : 1° d'abord y

a-t-il néphrite, évolue-t-elle d'une façon rapide ? L'azotémie dans ce cas est progressive, intense et atteint toujours des taux très élevés ; il est très rare d'avoir, en dehors des néphrites aiguës des azotémies extrarénales qui dépassent un gramme, ce sont en général de petites azotémies. 2° Lorsque vous aurez fait le diagnostic de néphrite, vous abordez la deuxième étape : l'azotémie en découle-t-elle ? L'azotémie est un élément de pronostic, non de diagnostic. Si l'azotémie découle de la lésion rénale et qu'elle soit élevée, il y a chlorémie et baisse de R. A. Si l'azotémie ne découle pas de la néphrite, il existe des vomissements, de la diarrhée, le manque de sel vous aidera à comprendre le phénomène.

DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Sur ces bases, on peut aborder les directives thérapeutiques.

Si nous avons à soigner un *azotémique rénal*, nous devons chercher à faire uriner de l'urée. Il est donc absolument nécessaire de procurer en premier lieu de l'eau, sous la forme d'injections de sérum, sérum glucosé, sérum salé, lavements, goutte à goutte rectal, boissons sucrées. Comme médicament, je n'en retiendrai que deux : la théobromine et la scille. Tous deux sont des diurétiques azotémiques.

Si votre malade est en période de néphrite tolérable, avec azotémie ; s'il présente, par exemple, une azotémie de 2 gr. au cours d'une néphrite hypertensive avec tension artérielle de 18 à 20, il faut mettre ce malade au régime hypoazoté et à ce sujet on ne doit pas oublier que le lait ne fait pas partie de ce régime ; le régime lacté est un régime azoté et contient de 30 à 38 gr. de protides par litre. Pour donner un régime azoté strict, on prescrit les légumes, les hydrates de carbone, le sucre et le beurre frais. On calculera le taux azoté de substances ingérées, de façon à maintenir un équilibre chimique suivant les marges indiquées par la limitation des concentrations urinaires.

L'alcalinisation peut être utile dans les formes très graves. Dans ces formes, il existe de l'acidose, et on a recommandé une thérapeutique par l'alcalinisation directe. Fischer conseille des injections intraveineuses d'un sérum qui contient par exemple :

Carbonate de soude ...10 gr.
Chlorure de sodium ...15 gr.
Eau distillée ...1 litre.

Dans cette thérapeutique d'alcalinisation, on lutte contre la baisse de la réserve alcaline et par là contre les accidents graves de l'acidose.

RATHERY a insisté sur le fait que l'acidose traduit l'altération de l'état général. En traitant l'acidose par des subtances alcalines, on traite l'état général, mais non la lésion rénale. On peut aussi dans ces cas prescrire le bicarbonate de soude par la bouche.

Dans les grandes azotémies, il est nécessaire de laisser les malades au régime déchloruré, puisque le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ s'élève ; il faut donc associer au régime hypoazoté un régime sinon achloruré, du moins hypochloruré.

Dans les *azotémies extrarénales* par oligurie ou surtout par manque de sel, vous devrez au contraire injecter du sel, sous la forme de chlorure de sodium en solution isotonique, d'injections intraveineuses hypertoniques à la dose de 10 à 20 gr. % qui sont indiquées dans certaines néphrites aiguës, mais surtout dans les vomissements, les diarrhées et les occlusions intestinales (BINET). Dans ces cas, l'examen chimique renseignera sur la diminution du chlore sanguin. L'ingestion aussi peut être utile, mais comme les malades vomissent, elle ne peut suffire.

Enfin en thérapeutique courante, chez les petits pararénaux, ou les simulateurs de signes rénaux, introduisez votre chlorure de sodium dans l'alimentation et le fait suffira. Soyez prudents, commencez par 2 gr. de chlorure de sodium, faites doser l'urée et le chlore, puis passez à 4 gr. et continuez jusqu'à disparition de l'azotémie.

Vous pouvez recommander chez les moyens azotémiques les cures diurétiques comme Evian, Vittel, qui baissent incontestablement l'urée sanguine en favorisant la diurèse aqueuse.

Cette étude oppose donc, d'une part, les grandes azotémies rénales, progressives, intenses, avec chloropexie et baisse de la réserve alcaline ; d'autre part, les azotémies extrarénales accompagnant des vomissements, de la diarrhee, des états cardiaques, une diminution du sel dans l'alimentation et ne présentant pas en général une grande symptomatologie rénale ; la chloropénie et la réserve alcaline sont normales.

Le diagnostic et le traitement sont parfois difficiles à établir, mais en pratique courante, on ne doit se départir d'une discipline : lorsque

dans un état rénal certain, on croit pouvoir reprendre le chlorure de sodium, il faut agir sur une base suffisamment solide, c'est-à-dire dans un état qui ne soit pas trop grave et avec une notion certaine de chloropénie. Dans ces conditions, on prescrira le sel d'une façon progressive ; de cette façon, on évitera les accidents qui ne manquent pas de se produire, quand la chloruration porte à faux.

CHAPITRE V

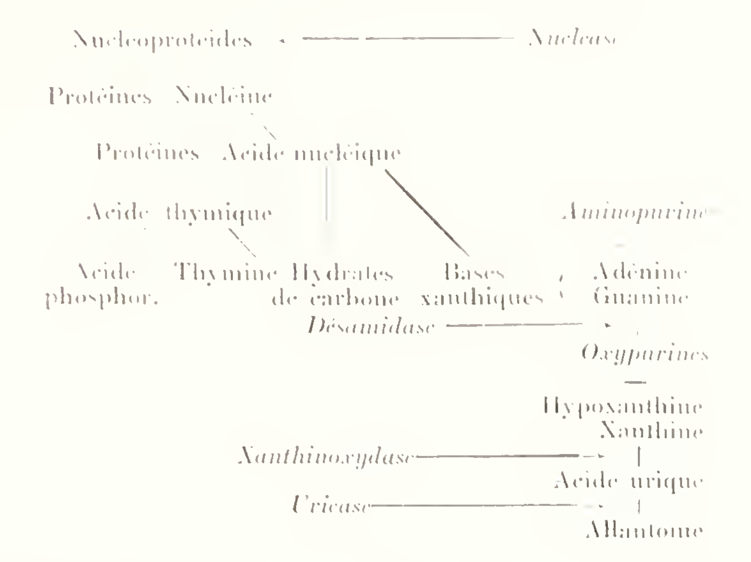
LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE ET LA GOUTTE

L'acide urique joue un rôle important dans les échanges, tant au point de vue biologique que pathologique. On a reconnu depuis la plus ancienne antiquité les troubles pathologiques qu'il gouverne : la goutte et la gravelle ; mais la réalité de son intervention remonte à l'expérience de Garrod, en 1848. Cet auteur prend le sérum défibriné d'un goutteux, le traite par de l'acide acétique à 30 %, plonge dans le mélange un petit fil et constate que ce fil se hérisse de cristaux uriques. On peut même peser ces cristaux et ainsi démontrer que la goutte est due à l'abondance anormale d'acide urique dans le sang.

La goutte apparaît alors comme la grande maladie du trouble du métabolisme urique : on en établit les périodes de mise en charge et de décharge et toute la pathologie de la goutte, la gravelle comprise, se dégage ainsi de l'à peu près pathogénique au contact de recherches de chimie moderne. Mais, s'il est relativement facile de déceler l'intervention de l'acide urique dans le métabolisme de la goutte, il est bien plus complexe de saisir les raisons de cette intoxication générale et d'établir les différentes étapes que traverse le trouble pathologique du métabolisme urique.

ORIGINE DE L'ACIDE URIQUE

L'origine de l'acide urique est très schématisée dans le tableau suivant du métabolisme des nucléoprotéines :



L'acide urique exogène vient de l'alimentation ; en particulier des abats et des intérieurs, c'est-à-dire des tissus qui contiennent le plus de noyaux : le ris de veau, le foie, les rognons, les tripes, le gibier, les crustacés, les coquillages, dans la série animale ; il faut y joindre le chocolat, le cacao et le thé.

Un repas de ris de veau augmente considérablement l'élimination d'acide urique dans les urines et cette élimination normalement de 0 gr. 60 par litre peut monter facilement à 1 gr., 1 gr. 50. On a donc la preuve très nette que l'introduction digestive de nucléoprotéides augmente l'élimination d'acide urique dans les urines. Un diabétique de Luthje ingère 1.500 gr. de pancréas et ainsi élève son taux d'acide urique jusqu'à 6 gr. 50. L'acide urique dans ces cas est d'apport *exogène*, c'est-à-dire qu'il provient de la transformation des nucléo-protéides digestives.

L'acide urique peut être encore *endogène* et dériver de la transformation des nucléo-protéides de l'organisme. A un sujet normal, supprimez l'apport alimentaire de nucléo-protéides, il urinera quand même de l'acide urique, mais il en emprunte les éléments au métabolisme de ses propres nucléo-protéides. On observe ainsi dans la diète en purines des oscillations dans l'élimination des purines totales et de l'acide urique : les purines totales oscillent entre 0 gr. 40 à 0 gr. 60, l'acide urique entre 0 gr. 25 à 0 gr. 75. Par conséquent, dans certaines circonstances, on n'obtient pas de diminution de l'acide urique par la suppression complète des purines alimentaires. Cette notion est très importante en clinique et en thérapeutique, car elle nous apprend qu'il ne suffit pas

de mettre un sujet à la diète pour corriger complètement son métabolisme de l'acide urique.

Pour certains auteurs, et en particulier pour HORBACZEWSKI, cet acide endogène a pour origine les destructions leucocytaires ; en général, on admet qu'il s'agit de transformations tissulaires : le sujet, à la diète, a besoin de consommer des protides et des nucléo-protéines et il les emprunte à ses muscles et à ses réserves tissulaires.

Si nous donnons à un sujet pendant un certain temps une alimentation protidique, sans nucléo-protéides, du lait par exemple, nous pouvons maintenir son taux urinaire d'acide urique à 0 gr. 56 ou 0 gr. 81. Il semble donc que l'alimentation protidique simple puisse dans certains cas élever l'élimination de l'acide urique. Mais mieux encore, on peut établir deux modes de diète, la diète de purines totales sans nucléo-protéides et la diète de protides totales. Dans ces deux diètes, il peut y avoir dans les urines une élimination d'acide urique. Il faut savoir aussi que même dans la diète absolue l'excrétion d'acide urique peut se maintenir, tout en restant variable. Mais, faisons une autre expérience. voici un sujet à la diète de nucléo-protéides pendant un certain temps, alimentons-le brusquement avec des nucléo-protéides, on observe un retard de un à deux jours avant l'augmentation des corps puriques. phénomène qui se rapproche beaucoup des phénomènes de retenue que nous avons observés avec les protides. Cette constatation a été faite par M. LABBÉ et L. FURET dans des expériences d'ailleurs reproduites par de nombreux auteurs.

Rôle du foie dans le métabolisme de l'acide urique. — Le rôle du foie ne sera pas le même chez les Oiseaux et les Mammifères.

Chez les Oiseaux, le foie forme l'acide urique et l'expérience de MINKOWSKI est classique : si l'on enlève le foie aux Oiseaux, on obtient une urine acide qui ne se trouble plus et qui ne contient plus ou très peu d'acide urique.

Mais chez les Mammifères, le foie arrête l'acide urique. CHAUFFARD et GRIGAUT varient l'alimentation d'un chien et montrent en dosant l'acide urique de la veine porte et de la veine sus-hépatique que l'acide urique retenu dans le foie oscille entre 20 à 53 % pour une diète de nucléo-protéides et que, si on alimente l'animal avec du foie ou de la rate, c'est-à-dire des substances chargées en nucléo-protéides, la quantité retenue est de 47 à 53 %. Donc, le foie retient d'autant plus d'acide urique que

l'alimentation en apporte plus dans la circulation porte ; la cellule hépatique exerce nettement une fonction d'arrêt sur l'acide urique. Le problème va se compliquer, à mesure que nous avancerons dans les recherches expérimentales.

ABDERHALDEN et SCHITTENHELM comparent le chien normal et le chien à fistule d'ECK qui va présenter forcément une anomalie de traversée : le chien *normal* assure une élimination de :

97 % d'allantoïne ;
2 % d'acide urique ;
1 % de bases puriques.

Par contre, le chien à fistule d'ECK élimine :

87 % d'allantoïne ;
12 % d'acide urique ;
1 % de bases puriques.

Ainsi le chien, dont la circulation porte est déviée de façon à ce que le sang passe directement dans la circulation générale, élimine moins d'allantoïne, mais plus d'acide urique : c'est que le chien a dans son foie un ferment très actif, l'*uricase*, qui transforme son acide urique en allantoïne.

L'arrêt de l'acide urique dans le foie de l'homme se fait, non par l'action de ferments, mais surtout, semble-t-il, par une fixation, une pexie dans le parenchyme hépatique, tandis que, chez le chien, l'acide urique est transformé par l'uricase en allantoïne.

HUNTER et GIVENS en apportent la preuve dans leurs analyses où ils comparent les éliminations urinaires de l'homme et du chien :

	ALLANTOÏNE	AC. URIQUE	BASES PURIQUES
	—	—	—
Homme. .	2 %	90 %	8 %
Chien. . .	97 %	2 %	1 %

Le chien normal rejette donc de l'allantoïne et l'homme normal de l'acide urique, le foie humain ne peut transformer l'acide urique en allantoïne, il ne contient pas d'uricase. Cette opposition entre l'homme et le chien est très importante, car, en opposant ces deux espèces, elle ampute complètement le côté expérimental de l'acide urique chez le chien, animal de laboratoire qu'il est cependant si facile d'alimenter en nucléo-protéides.

La circulation urique et son élimination. — L'acide urique en circulation se retrouve sous trois formes : à l'état d'acide urique libre dans le sang, à l'état d'urates surtout d'urates acides de soude et à l'état de complexe, c'est-à-dire de combinaisons d'acide urique à des protides ou des glycides.

Normalement, le plasma humain contient 0 gr. 045 p. 1.000 d'acide urique, et les globules rouges 0 gr. 025 p. 1.000. L'acide urique libre et l'acide urique combiné dans les globules rouges atteint 0,120 à 0,175. Ces chiffres sont importants à connaître ; l'acide urique du plasma et des globules va augmenter dans la goutte.

Dans les urines, l'acide urique se présente chez l'homme surtout sous la forme de bases puriques et d'acide urique. Les bases puriques se dosent à l'aide des méthodes de Salkowski et Denigès qui décèlent bases puriques + acide urique. L'acide urique pur se dose par la méthode de Folin. Le plus souvent, les analyses d'urine de laboratoires portent sur les purines totales et additionnent acide urique + purines. Dans ces cas, l'élimination est de 0 gr. 60 ou 0 gr. 75 par litre.

LES TROUBLES PATHOLOGIQUES

Les troubles pathologiques sont intéressants à analyser en partant des notions solides de la physiologie. Deux raisons vont faire élever l'acide urique dans le sang :

Ou un apport trop considérable ;

Ou un rejet insuffisant ;

Et c'est autour de ces deux constatations que gravite la pathologie urique.

Un apport trop considérable, c'est le fait que nous retrouvons à l'origine des ***grandes uricuries*** : les *leucémies* contiennent en général par millimètre cube de sang de 200 à 300.000 leucocytes qui sont détruits avec une grande facilité et qui libèrent autant de noyaux riches en acide nucléinique ; fatalement, on constate une augmentation de l'acide urique urinaire ; son taux peut s'élever à des chiffres de 4 ou 5 grammes, mais, dans ces leucémies, on observe peu d'uricémie : il y a eu apport d'acide urique et rejet d'acide urique traversant un organisme, qui ne retient pas. Le leucémique est un uricurique, mais il n'est presque jamais un goutteux.

Dans la *pneumonie*, les décharges d'acide urique à la défervescence peuvent être considérables et s'élever à 2 ou 3 grammes. En période évolutive, dans d'autres maladies infectieuses, on observe les mêmes éliminations massives.

Les ***petites uricuries*** sont très fréquentes. Les éliminations de 1 gr., 1 gr. 20, 1 gr. 40 d'acide urique sont de constatation courante. Si vous examinez vos urines à différentes reprises de la journée, vous constaterez que l'élimination d'acide urique varie suivant les heures. A la moindre poussée fébrile, au moindre mal de gorge, à la moindre fatigue, l'acide urique urinaire augmente, se dépose à froid, dans les récipients, sous la forme d'une poussière blanche, qui se colore en rose et qui se dissoud à chaud.

Cet acide urique augmente donc avec une extrême facilité, parce que dans les troubles digestifs, dans les petites maladies infectieuses, dans la fièvre, dans les traumatismes, à la suite des anesthésies, la destruction de cellules *in situ* dans les tissus peut être considérable, les noyaux libérés nombreux, la transformation en acide urique en traduit l'importance. Les rayons X provoquent aussi de grosses décharges d'acide urique, parce qu'ils détruisent des cellules et libèrent des nucléo-protéides. Mais ces sujets ne sont pas des goutteux, les malades urinent de grandes quantités d'acide urique mais ne font aucune manifestation goutteuse.

En particulier, ils ne présentent pas d'*uricémie*, que l'on observera au contraire chez les obèses, les diabétiques gras et surtout chez les malades atteints de néphrite chronique où le taux de l'acide urique du sang peut largement dépasser les 0 gr. 045 normaux et monter à des chiffres beaucoup plus élevés, comme l'ont montré CHAUFFARD et ses élèves. A la période de l'urémie, l'acide urique s'élève en même temps que l'urée, mais non proportionnellement. Dans ces cas, on admet que l'acide urique est retenu à la sortie, c'est la cause de l'uricémie, mais vous n'êtes pas plus en présence de goutteux dans les grandes que dans les petites uricuries.

Donc, ce n'est pas l'anomalie d'apport, ni l'anomalie de rejet, ni l'existence d'une retenue qui apporte la signature du syndrome goutteux ; il y a dans le métabolisme de l'acide urique plus qu'une traversée. La goutte est la conséquence de troubles plus complexes.

LA GOUTTE

La *goutte* est une maladie bien intéressante, mais je ne puis que vous en esquisser les raisons biologiques. La goutte traverse en clinique deux étapes :

L'étape de l'état goutteux ;

L'étape de l'attaque de goutte.

L'état goutteux se caractérise par une série de raisons étiologiques qui vont donner au goutteux une personnalité propre :

L'*hérédité* si spéciale d'abord, avec ses familles de goutteux, qui reproduisent à des générations successives les mêmes troubles ;

La *classe sociale* : il est très rare d'observer de la goutte dans le peuple ; c'est une maladie de bourgeoisie et de bonne bourgeoisie, elle ne s'observe dans le peuple que dans le cas d'intoxication saturnine, mais il faut que cette intoxication s'accompagne d'une bonne alimentation. Il semble que la goutte acquise soit l'expression d'une prospérité de classes ; les rudes épreuves sociales, comme les disettes de guerre ou de crises font disparaître la goutte. Elle est très rare dans certaines races végétariennes et plus fréquente dans les races dont l'alimentation est fortement carnée.

La *sédentarité, l'absence d'exercice*, les professions donc condamnées à l'immobilisation : la goutte apparaîtra plutôt dans les classes riches qui font peu d'exercice et ici intervient l'influence moderne de l'automobile.

L'*alimentation* : le goutteux est bon mangeur, un mangeur abondant ; mais l'alimentation n'est pas seule en cause, puisque quelquefois l'hérédité explique que même les sujets, à la diète depuis leur plus jeune âge, présentent à 18 ou 20 ans des attaques de goutte sans raisons alimentaires.

Les *signes du début* n'ont rien de caractéristique : ce sont des migraines, des vertiges, des crises d'asthme, des poussées d'eczéma, des troubles de dyspepsie chronique, d'autant plus faciles que l'on a affaire à de gros mangeurs, de la constipation, des symptômes très curieux comme la pharyngite goutteuse et tout une petite symptomatologie, qui font des goutteux des sujets constamment anormaux.

Ils arrivent ainsi à l'âge de 30, 40 ans et à ce moment commencent à se montrer quelques *grands symptômes de goutte* :

Les *gouttes arthropathiques*, sans attaque de goutte ; les goutteux peuvent présenter du rhumatisme, des douleurs musculaires, articulaires ou tissulaires, des nodosités d'HEBERDEN à l'union des phalangines et des phalangettes, des épaississements des articulations avec réaction synoviale.

Et lentement on voit se développer des *tophi* : le tophus goutteux est représenté par une masse molle, indolente, sous-cutanée qui se montre, soit dans la région de l'olécrane, soit sur le rebord de l'oreille, soit au niveau des articulations, transformant les doigts qu'ils bossellent, déforment, dévient et auxquels ils donnent un aspect caractéristique. Ces tophi sont formés par des dépôts d'acide urique, d'urate de soude et de cholestérine.

On peut déceler encore chez ces malades de l'hypertension artérielle, des manifestations vasculaires comme les phlébites goutteuses, qui sont monoveineuses, localisées, souvent douloureuses et presque jamais oblitérantes, évoluant par petites poussées congestives limitées.

Les goutteux présentent, à la fin de leur vie, des néphrites interstitielles avec albumine et hypertension, mais ce sont surtout des gravelleux à coliques néphrétiques, ou parfois des gravelleux à albuminurie spéciale non évolutive, « l'albuminurie goutteuse ».

Le goutteux apparaît ainsi comme un sujet dont la nutrition est déficiente ; suivant l'expression de BOUCHARD, ce sont des ralentis de nutrition, ils transforment mal leur acide urique et le déposent au niveau des articulations (tophi), dans les reins (néphrite chronique, gravelle), mais surtout ils présentent une pathologie complexe dont les troubles variés se relient par leur mobilité, par leur inconstance et où l'absence de continuité constitue le caractère dominant.

L'attaque de goutte survient généralement à la même saison, entre le mois de février et le mois d'avril. Elle est préparée par quelques prodromes : fatigue générale, troubles digestifs, constipation, langue saburrale. Le malade prévoit lui-même son attaque de goutte. A la suite d'ennuis, ou d'une petite poussée infectieuse, il se sent mal en train le soir et, vers 10 heures, il est pris au niveau de son articulation métatarso-phalangienne du gros orteil d'une violente douleur comparable à une morsure de chien ou à une dislocation de l'articulation. On enveloppe ce pied de compresses, de linges aussi variés que nombreux, mais la douleur continue, elle empêche le sommeil. Le calme apparaît

le matin au chant du coq, suivant l'expression classique, c'est-à-dire au lever du jour et le malade peut s'assoupir avant notre arrivée.

Lorsque vous le voyez, l'articulation métatarso-phalangienne d'un gros orteil est le siège d'une tuméfaction congestive, la peau luisante, tendue, a des teintes pelure d'oignon et laisse transparaître les petites veinules sous-cutanées. L'articulation peut au premier abord donner l'impression d'une suppuration, mais il n'y a pas de fluctuation, pas de lymphangite, ni d'adénopathie. Les autres articulations sont libres. Cette lésion est si typique que le diagnostic d'attaque de goutte ne fait aucun doute.

La journée est mauvaise, le malade conserve son état saburral, il ne mange pas, mais ses douleurs sont moindres. Malheureusement, avec le soir, l'attaque se ravive, la nuit est aussi mauvaise que la précédente, aussi douloureuse et ceci jusqu'au lendemain matin. Cette série de crises nocturnes persiste pendant cinq, six, dix jours ou trois semaines, mais un jour les phénomènes s'effacent progressivement.

La fièvre peut exister dans l'attaque de goutte, une petite fièvre à 38°, 38°2 et un pouls un peu rapide, mais en général c'est une manifestation assez rare. A la fin, la tuméfaction s'efface, le malade retrouve son sommeil, la disparition de la tuméfaction aboutit à un plissement léger de la peau ; une desquamation locale se produit, d'autant plus marquée qu'on a appliqué plus de compresses sur cette malheureuse articulation. La guérison se consolide brusquement en l'espace de deux ou trois jours.

Le malade a saisi nettement la préparation de son attaque, il fait une décharge goutteuse très nette et cette décharge finie, il reprend sa vie normale : cette notion phlegmasique résume en elle-même toute la pathologie de la goutte, phlegmasie à caractère fugace, toxique, sans manifestation infectieuse.

Le métabolisme de l'état goutteux.

Pour comprendre comment se forme ce dépôt d'acide urique au voisinage de l'articulation, il nous faut d'abord étudier le métabolisme de l'état goutteux, c'est-à-dire du goutteux en dehors d'une attaque de goutte.

Chauffard et Grigaut observent dans l'état goutteux une hyperuricémie qui au lieu d'être à 0,045, peut s'élever à 0,06, 0,10. En même

temps, le sang est troublé dans l'équilibre de l'acide urique du plasma et des globules ; généralement, comme l'ont constaté Mathieu Pierre Weil et Guillaumin, l'acide urique plasmatique est chez le goutteux moins augmenté proportionnellement que l'acide urique globulaire ; on peut ainsi enregistrer 0 gr. 060 d'acide urique plasmatique pour 0 gr. 120 d'acide urique globulaire. Pour Weil et Guillaumin, la pathologie de l'état goutteux consistera, surtout, dans la fixation de l'acide urique sur le globule rouge et sur les albumines tissulaires plus que sur le plasma.

En même temps, comme l'a vu Chauffard, on observe une élévation de la cholestérinémie, qui atteint le chiffre de 2 à 3 grammes.

Ces dosages prouvent que normalement le goutteux présente une caractéristique chimique, l'élévation du taux de son acide urique sanguin. Cette élévation n'est pas constante et certains auteurs ont insisté sur la variabilité et l'inconstance des augmentations.

Maintenant, étudions comment le goutteux va se comporter à l'égard d'une ingestion de purines : nous constatons dans la grande majorité des cas une diminution de l'élimination en acide urique, le phénomène se produit lorsqu'on donne de l'acide urique, de l'adénosine, ou de l'urate de pipérazine ; ainsi, lorsqu'on donne de l'acide urique aux goutteux, ils en éliminent moins par les urines que les sujets normaux.

Voici un tableau très intéressant de Mac Clure et Pratt qui compare le sujet normal et l'arthrite chronique au goutteux ; il établit le pourcentage d'excrétion urinaire après une ingestion de purines :

	0-10 %	10-20 %	20-30 %	30-100 %
	—	—	—	—
Sujet normal.	1	2	11	26
Arthrite chron.	8	9	7	18
Goutte	19	13	7	11

On peut conclure que 88 % des goutteux excrètent moins de 20 % de purines, 88 % des sujets sains excrètent plus de 20 % et 70 % des malades non goutteux excrètent plus de 20 % de purines. Donc, lorsque l'on donne à un goutteux une alimentation riche en purines, il urine moins d'acide urique qu'un sujet normal. Cette constatation est très intéressante, mais elle ne porte pas seulement sur l'ingestion de purines : donnons à un goutteux, comme dans l'expérience de Von Noorden et Schliep, 400 grammes de viande, l'élimination sera beaucoup moins élevée que chez le sujet normal, où elle atteint 0.72. Donc

l'élimination d'acide urique n'est pas seulement diminuée chez les goutteux après ingestion de nucléo-protéides, mais aussi après celle des protides. HUMBER, de Berlin, constate en plus que si l'on fait ingérer à un goutteux des protides ou des nucléo-protéides après son attaque, il en retient beaucoup plus qu'avant l'attaque.

Vous voyez ainsi que le goutteux présente un trouble important à la traversée de ses purines. Le P[r] M. LABBÉ arrive à des constatations de même ordre dans les recherches qu'il a poursuivies, après l'ingestion de protides ou de purines.

L'acide urique endogène dans les urines est aussi toujours diminué chez les goutteux quand il est à la diète de purines et l'élimination ne dépasse guère 0,06 et au maximum 0, 30 (BRUGSCH, SCHITTENHELM, M. LABBÉ et HANCU).

Diminution de l'acide urique exogène de traversée dans les urines et diminution de l'acide urique endogène : à quoi peuvent être dus ces phénomènes ? A une rétention rénale ; il semble que le rein du goutteux retienne l'acide urique durant sa traversée. Mais comme l'a montré SCHITTENHELM, il ne s'agit pas seulement d'une rétention, il existe aussi une modification d'oxydation : cet auteur constate que le coefficient d'oxydation purique est diminué chez les goutteux, c'est-à-dire que, s'il s'élève à l'état normal à 70 %, à l'état goutteux, il ne dépasse pas 32 % ou 51 %. Donc, non seulement le goutteux élimine peu, mais encore il élimine des purines, qui ne sont pas ou sont mal transformées en acide urique.

La raison de la pathologie s'entrevoit, mais se complique : excès de formation (conception de BOUCHARD), insuffisance de transformation (SCHITTENHELM), rétention rénale (vieille conception de GARROD), et enfin défaut de solubilisation (ancienne interprétation de MINKOWSKI), s'appuyant sur cette notion que les urates acides sont peu solubles dans le plasma, qu'ils peuvent se précipiter quand il n'existe pas de substances dissolvantes, comme l'acide nucléique, ou l'acide thymique. Par conséquent, non seulement il peut y avoir augmentation, retenue, mais précipitation.

Une dernière notion intervient certainement, celle de l'adsorption : il semble que, dans le sang, il se produise un phénomène de fixation sur les protides sériques et tissulaires. L'absence d'élimination rénale ne traduit pas seulement un phénomène de rétention rénale, mais un phénomène de fixation hématique et tissulaire ; et ainsi on comprend

mieux que l'acide urique retenu dans la néphrite chronique ne produise pas de goutte ; le goutteux a le même phénomène de rétention, mais l'uricémie de la nephrite est rénale et l'uricémie du goutteux est tissulaire et humorale. Ce phénomène complexe d'adsorption a été décrit et signalé par HUMBLER, de Berlin.

Le métabolisme de l'attaque de goutte.

Le métabolisme de l'attaque de goutte n'est pas encore clairement expliqué. Logiquement, il devrait découler de l'étude du tophus, puisque le tophus se développe chez les goutteux après l'attaque de goutte et qu'il se forme au voisinage des articulations touchées par les attaques, six à huit mois après la guérison. Or, dans ce tophus, il y a de l'urate de soude et de la cholestérine.

Le Pr CHAUFFARD d'une part, avec ses collaborateurs TROISIER et GRIGAUT, le Pr LOEPER d'autre part, ont fait des analyses de tophus et sont tous arrivés à cette même constatation : présence d'urates de soude et de cholestérol.

D'où vient ce cholestérol ? Comme il existe de la cholestérolémie dans l'état goutteux, on peut envisager que l'attaque aboutit à sa fixation dans le tophus ; mais combien le cholestérolémique goutteux ressemble peu au cholestérolémique lithiasique ! La cholestérolémie dans la goutte est un phénomène adjacent et secondaire.

Pour connaître la traversée pendant l'attaque de goutte, il faudrait pouvoir explorer le sujet : ce n'est pas toujours facile. Cependant on peut lui faire ingérer des nucléo-protéides. Vous pouvez croire que l'attaque de goutte diminue l'élimination de l'acide urique, puisqu'elle va le fixer : cette constatation première de GARROD est inexacte. On peut observer après le début de l'attaque de très grosses éliminations, une véritable débâcle d'acide urique par les urines ; ce fait peut s'observer sans ou après l'alimentation en purines. Cette crise d'uricurie prouve que la participation du rein dans l'attaque de goutte n'est pas la raison déterminante de cette attaque. Il faut admettre que, pendant l'attaque de goutte, l'acide urique est en partie retenu dans le sang ou dans les tissus ; dans le sang, l'élévation n'est pas considérable et même on n'observe pas toujours une augmentation d'uricémie pendant la période de goutte.

Mais il est difficile de bien observer un goutteux en attaque de goutte, il est impossible de faire une expérimentation précise ; les auteurs ont rarement réussi, les constatations sont plus ou moins nettes, car l'expérience porte sur trop peu de temps. On ne peut comprendre l'attaque de goutte qu'à travers l'état goutteux et non pas par la biologie même de cette attaque.

Enregistrons une notion intéressante : celle de l'affinité du cartilage pour l'acide urique. Lorsque l'on met des morceaux de cartilage dans des solutions d'acide urique, l'acide urique se fixe sur les cartilages, et de telle façon que l'on obtient une précipitation locale d'acide urique. La conception la plus simple est d'admettre que l'attaque de goutte est due à une fixation subite de l'acide urique au voisinage de l'articulation ou à son intérieur.

On admet maintenant que le goutteux est instable dans son équilibre colloïdal ; brusquement il fait une poussée de précipitation, *diathèse précipitante* de Loeper, il précipite sur une articulation qui est sensibilisée et il se produit une floculation locale avec précipitation d'acide urique.

Cette interprétation reste bien discutable, pour la raison que, si pendant l'attaque de goutte on ponctionne, comme je l'ai fait, l'articulation goutteuse, on ne trouve pas dans le liquide épanché de cristaux d'urate de soude, mais des leucocytes et un liquide sérofibrineux. La densité chimique d'acide urique pure n'est guère plus considérable que celle que l'on observe dans le sang : l'articulation goutteuse est une synoviale distendue en période phlegmasique aiguë sans signature très nette au point de vue chimique.

On a le droit de penser, et ce ne peut être qu'une hypothèse, car les études sont très difficiles, que ce qui touche l'articulation goutteuse, ce n'est pas l'acide urique, mais les purines. Ces purines, xanthine, hypoxanthine, ne se trouvent pas à l'état cristallin, mais à l'état soluble dans l'articulation ; sous l'effet de cette décharge toxique, arrivent des leucocytes polynucléaires et ceux-ci, comme je l'ai montré, libèrent des ferments oxydasiques. Ces ferments ont la propriété d'oxyder les substances qui sont dans leur voisinage. C'est le leucocyte qui dans la cavité articulaire même transforme lentement les xanthines et hypoxanthines en acide urique, acide urique salifié, c'est-à-dire en possibilité cristalline. N'est-il pas la période terminale d'un processus uniquement local ? Dans ce cas, la goutte ne traduirait pas la pathologie de l'acide

urique, mais des purines. Cette hypothèse s'appuie sur un argument clinique puissant : le goutteux s'est levé, il est guéri et ne présente plus au pied qu'une articulation un peu tuméfiée, mais c'est en six mois, donc lentement qu'apparaît le tophus ; ce tophus s'est formé après l'attaque de goutte, l'urate de soude n'est apparu qu'après l'attaque et celle-ci n'est donc pas due à de l'acide urique mais à la fixation des purines. On pourrait conclure que la goutte est une maladie floculante d'instabilité chimique des purines et que l'acide urique n'est en somme que le déchet terminal de transformation. L'acide urique, c'est le produit « mort » de l'attaque de goutte.

Le goutteux peut être normalement un uricémique, mais son attaque traduit une localisation de purinémie.

Directives thérapeutiques.

Les directives thérapeutiques sont simples.

Dans ***l'état goutteux***, *il faut limiter l'apport*, empêcher l'ingestion de trop grande quantité de viande, de nucléo-protéides, donc établir un régime d'élimination ;

Favoriser la destruction, en activant la fonction hépatique, en maintenant le sport, les oxydations et une bonne vie extérieure ;

Favoriser l'élimination par les crises diurétiques, l'absorption en assez grande quantité d'eau à éliminer, permettant de rejeter de l'acide urique sous des concentrations plus basses, et enfin comme médicament, l'acide phénylquinoléique carboxylique, l'atophan ou cincophène qui peut être très utile.

Favoriser la dissolution de l'acide urique ; ce sera plus difficile ; on pourra employer la pipérazine, l'acide thyminique, le benzoate de lithine ou de soude qui solubilisent l'acide urique et enfin la vitastérine A utilisée récemment pour les dissolutions d'acide urique.

Quant à ***l'attaque de goutte***, elle doit être traitée comme les malades la traitent. Tous les goutteux savent qu'il faut respecter en partie l'attaque de goutte, qu'il faut employer une médication minima, des applications locales sans importance, une thérapeutique générale diurétique ; vous ne devez donner la colchique qui est une médication admirable que du cinquième ou sixième jour, le plus tard possible ; en effet, l'attaque de goutte est une attaque d'élimination et le goutteux

connaît les périodes d'amélioration, qui suivent l'attaque et qui sont en raison directe de la violence de l'attaque ; une attaque coupée est une attaque qui rechute, ou qui se complique et qui peut même donner des gouttes « remontées », gouttes cardiaques, sous la forme d'angine de poitrine, gouttes cérébrales sous la forme d'hémiplégie, gouttes gastriques sous la forme de crises gastriques, pathologie viscérale, qui prouve que l'attaque de goutte est le processus de défense du goutteux.

Vous trouvez dans l'étude de la goutte une notion importante sur les traversées ; voici une traversée chimique toxique qui nous a montré l'importance de l'entrée, l'importance des transformations déficientes au niveau du foie, le passage dans la circulation, l'élimination vers les reins, vers les articulations, les fixations et le rétablissement de l'équilibre. C'est une des études les plus riches des maladies de la nutrition et surtout des modes de défense par fixation.

CHAPITRE VI

LA TRAVERSÉE DES SUCRES FOIE ET EXPLORATION HÉPATIQUE

L'étude de la traversée des sucres nécessite d'abord quelques notions de chimie.

Résumé chimique.

Les sucres que nous aurons à étudier appartiennent à 3 groupes : les polysaccharides, les monosaccharides et les disaccharides.

Les polysaccharides ont pour formule : $Cn(H^2O$ n-1 à une puissance X. Vous avez dans ce groupe : le glycogène, l'amidon, les dextrines, les celluloses, les mucilages. Ce sont de très grosses molécules, non assimilables sous leur forme première. L'organisme sera dans l'obligation de les dissocier et de les transformer en disaccharides.

Les disaccharides ont des molécules moins grosses, leur formule s'écrit : $C^2n(H^2O)2n$-1. Elles comprennent le saccharose, le lactose, le maltose. Si, à ces disaccharides, on ajoute une molécule d'eau, on libère deux molécules de monosaccharides.

Les monosaccharides, $Cn(H^2O)n$, vont varier suivant la quantité des ions carbone ; on aura les trioses, C^3, les tétroses, C^4, les pentoses C^5, et les hexoses $C^6H^{12}O^6$. Ces monosaccharides représentent les seules molécules assimilables.

L'action de la ptyaline dans la bouche commence à dissocier les polysaccharides, ou les disaccharides et la dissociation complète est réalisée ensuite par l'amylase pancréatique, puis par l'invertine intestinale jusqu'à la différenciation en hexose. Dans cette transformation, on observe le phénomène du sucre inverti ; c'est la transformation du

saccharose dans l'intestin sous l'influence de l'invertine : le saccharose au polarimètre dévie à droite ; il va se décomposer en deux molécules de glucose et de lévulose dont le premier devient le polarimètre à droite, le second beaucoup plus fortement à gauche ; il en résulte que le mélange de ces deux sucres dévie le polarimètre à gauche. L'inversion consiste donc dans la transformation de la déviation polarimétrique sous l'effet de l'invertine. Le saccharose dévie à droite, le mélange des deux sucres qui résultent de son hydrolyse dévie à gauche.

LA TRAVERSÉE DU FOIE

Le sucre arrive dans la circulation porte surtout sous la forme de glucose, beaucoup plus rarement sous la forme de lévulose et très rarement de galactose ; donc on peut dire que tout le sucre portal est formé de glucose.

Ce sucre arrive au niveau du foie, va le traverser, s'y fixer et s'y transformer et faire jouer cette fonction du foie qu'est la réserve glycémique, dont on doit la connaissance à Cl. Bernard.

1º ***Le foie ravitaille l'organisme en sucre.*** — Cette constatation se base sur le fait que Cl. Bernard n'avait pas trouvé de sucre dans la veine porte chez l'animal à jeun et en avait trouvé dans la veine sus-hépatique ; de ce fait, il concluait : puisqu'il y a du sucre dans la veine sus-hépatique, c'est le foie qui l'a formé, et voici comment il s'exprime dans une de ses leçons (*Leçons de phys. expérimentale*, 1854-1855 p. 119.)

« Vous comprenez donc maintenant pourquoi le sang qui entre dans le foie est complètement dépourvu de sucre, quand on a soin, comme nous l'avons dit, de ne pas faire l'expérience au delà de deux heures et demie à trois heures après le repas. Si l'on attendait plus tard, l'excès de sucre se serait répandu dans tout le sang, et alors on en trouverait dans la veine porte ; ce sucre ne viendrait pas des intestins, mais bien des artères mésentériques. Tous ces exemples sont une preuve à l'appui de la recommandation que je vous ai déjà faite, et que je ne saurais trop répéter à cause de son importance : à savoir que, pour ne pas s'exposer à des erreurs ou à de fausses interprétations, il faut toujours, dans des recherches de ce genre, faire marcher de concert la

chimie avec la physiologie, et tâcher surtout d'instituer les recherches chimiques d'après des études physiologiques bien faites. Nous voyons, en effet, qu'où la chimie seule trouve des résultats contradictoires, la physiologie les explique en montrant la filiation des phénomènes. En effet, qu'il y ait du sucre dans les veines superficielles, dans les artères, ou qu'il n'y en ait pas, la physiologie nous apprend que c'est toujours

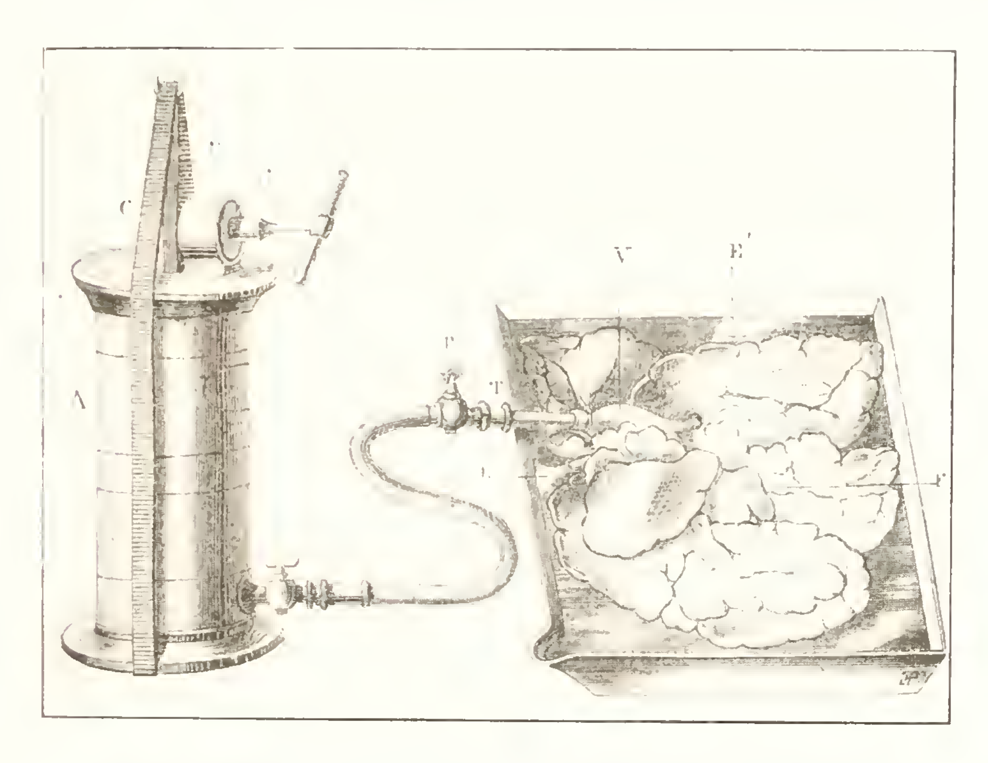


Fig. 3. — Reproduction de l'appareil employé par Claude Bernard pour l'expérience du foie lavé.

le foie qui est son point de départ, et que c'est toujours à cet organe qu'il faut remonter pour trouver l'origine de la matière sucrée. »

Ainsi pour Cl. Bernard, c'est le foie qui ravitaille l'organisme en sucre, mais ce qui est frappant, c'est la notion de l'absence de sucre dans la veine porte, car il s'agit d'une erreur de dosage sur laquelle s'appuie cependant la découverte de Cl. Bernard. Ce n'est pas le moindre intérêt de cette découverte de s'être basée au début sur une erreur technique.

2° Le deuxième argument de Cl. Bernard est ***l'expérience du foie lavé***. La voici telle que l'expose la leçon du 30 avril 1858 (*Leçons sur*

les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme II, p. 109) : elle se rapporte à l'expérience de 1847.

« Hier nous avons sacrifié un chien jeune, en pleine digestion de viande. On a aussitôt enlevé son foie, et on l'a lavé *jusqu'à ce qu'il ne contînt plus de sucre.*

Après le lavage, le jus du foie avait une teinte opaline due à une certaine quantité de matière glycogène qu'il tenait en dissolution ou plutôt en suspension. Dans cette occasion, le lavage fut très rapide. On dut s'arrêter pour ne pas entraîner la matière glycogène qui devait ultérieurement se changer en sucre.

On voit donc que le temps que dure ce lavage n'est pas indifférent ; il faut le faire cesser aussitôt que le sucre est enlevé. En le prolongeant plus longtemps, on pourrait enlever une grande quantité ou même la totalité de la matière glycogène. Il n'y a rien d'étonnant que, dans ce cas, il ne se produise plus de sucre.

On a pris alors une certaine quantité de ce foie lavé qu'on a jeté tout de suite dans un peu d'eau bouillante et on en a réservé une quantité égale qu'on n'a pas fait cuire : la voilà. Voici comparativement le foie qui a été cuit aussitôt après le lavage.

Le liquide, obtenu par la décoction immédiate du foie lavé, ne contient pas de sucre ; il ne réduit pas le réactif cupro-potassique. On va lui ajouter de la levure de bière et essayer la fermentation qui ne donnera rien.

L'autre quantité du liquide, qui est resté depuis hier au contact du foie cru, et qui hier, au moment du lavage, ne contenait pas de sucre, réduit aujourd'hui abondamment le liquide bleu. Ce liquide s'est chargé de sucre et en même temps d'une matière albuminoïde, car il coagule abondamment par la chaleur. On va le faire fermenter comparativement avec le liquide résultant de la coction du foie immédiatement après le lavage, et vous verrez que la fermentation s'y produira.

Bien que j'aie très fort insisté sur la nature purement chimique de ce phénomène, on l'a qualifié de *sécrétion après la mort.* Je vais vous en rappeler le mécanisme, que j'ai déjà expliqué assez clairement pour que toute équivoque à ce sujet ne puisse être le résultat que de l'ignorance de mon travail ou d'une inintelligence volontaire des faits qui y sont exposés.

Que s'est-il donc passé dans ces deux liquides ?

Vous pouvez remarquer que le premier, celui qui provient de la décoction immédiate du foie, le liquide qui n'est pas sucré, est trouble et présente une teinte opaline, laiteuse que n'offre pas le second qui, au contraire, est sucré. Il semble qu'il y ait un rapport entre la disparition de cette opalinité et l'apparition du sucre dans le liquide.

L'opalinité du premier liquide est due à une substance analogue à l'amidon, qui, sous l'influence des ferments organiques, se change en sucre. Si la transformation de cette substance ne s'est pas opérée dans la décoction du foie lavé, c'est que l'ébullition y a détruit le ferment.

Dans cette macération transparente et sucrée, au contraire, la matière glycogène et le ferment sont restés en présence : la transformation de la matière en sucre a pu s'opérer. »

Dans cette expérience, Cl. BERNARD découvre l'existence du glycogène et sa mobilisation sous la forme de glucose dans la période d'autolyse d'un foie qui auparavant a été lavé ; cette expérience est connue sous le nom d'*expérience du foie lavé*.

Ces expériences quoique anciennes ont établi une notion définitive, elles nous apprennent que le foie emmagasine le glycogène, polysaccharide, et que, lorsque l'organisme en a besoin ou lorsque le foie autolyse, ce glycogène est transformé en glucose, en monosaccharide ; le sucre de réserve reprend la forme de sucre de transformation.

Cette fonction hépatique a été confirmée par toutes les recherches ultérieures et surtout par l'hépatectomie totale de MANN, BOLLMAN et MAGATH.

Ces auteurs font une fistule d'ECK entre le système porte et le système cave ; puis cette fistule d'ECK étant établie, ils lient la veine porte au-dessus de la fistule : il se fait donc une circulation du sang veineux cave dans le système porte et la dilatation des veines collatérales portes. Après un mois, ils complètent l'opération par une ligature de la veine porte au-dessus de la fistule d'ECK et alors le sang de la veine cave passe dans la veine porte et de la veine porte dans les collatérales pour rejoindre ainsi la veine cave supérieure. Dans une troisième opération, on sectionne le hile et la veine cave au-dessous et au dessus du foie et on enlève le foie ; le sang de l'animal est donc dérivé vers la périphérie.

Ces expériences ont permis de conserver des animaux pendant 8 à

10 heures. Ils présentent dans ces conditions un abaissement rapide de la glycémie et le sucre qui était avant l'opération de 1 gr. ou 90 cgr. tombe très rapidement à 60 cgr., 40 ou 30 cgr. ; à ce moment, l'animal présente des tressaillements musculaires de l'hypotension, de l'hypothermie et tombe dans le coma. On lui injecte par voie veineuse 25 à 50 cgr. de glucose par kilogramme et la glycémie remonte ; l'animal se remet sur ses pattes pendant quelques 20 ou 30 minutes, puis de nouveau la glycémie retombe. Cet animal consomme des quantités considérables de sucre ; il faut lui donner des injections sucrées presque constantes pour le maintenir dans un équilibre glycémique. On saisit, dans ces expériences de l'hépatectomie totale, la puissance de ravitaillement du parenchyme hépatique

J'ai refait, avec mes collaborateurs, Garling-Palmer et Lançon, ces expériences avec une technique différente. Nous enlevons le foie en un seul temps de la façon suivante : nous faisons d'abord une fistule d'Eck au fil, puis nous lions la veine porte au-dessus de la fistule d'Eck ; le sang porte s'en va dans la veine cave. Ensuite nous enlevons le foie lobe par lobe au contact de la veine cave et l'opération se termine par la communication de la circulation porte avec la circulation cave et l'ablation complète du foie.

L'avantage de notre technique est que, dans ces conditions, la tension portale n'a pas varié, tandis que, dans l'expérience de Mann, Bollman et Magath, la tension portale est toujours augmentée pendant 2 mois et que l'on peut supposer que cette hypertension modifie les conditions de l'expérience en troublant le fonctionnement pancréatique ou splénique. Nos animaux vivent moins longtemps, 6 heures seulement, mais l'expérience est plus à l'abri des causes d'erreur

Le fait est nettement démontré par la rapidité de la chute du sucre et certaines observations sont typiques : un de nos animaux passe de la 3e à la 6e heure de 0,43 à 0,32 de glycémie et succombe à cette hypoglycémie avec des phénomènes convulsifs et spasmodiques, tandis qu'il était sur ses pattes, jusqu'à la 4e heure et cela, malgré l'injection veineuse, à la 3e heure, de 0,31 de glucose intraveineux par kilogr. Les quantités de glucose qu'il faut injecter sont donc considérables et on a l'impression que l'organisme sans foie est pour le glucose une sorte de tonneau des Danaïdes. Ces expériences aboutissent toutes à cette notion que le glycogène joue un rôle important dans le ravitaillement organique en sucre.

LE GLYCOGÈNE

Le glycogène est une polysaccharide, une fécule animale entièrement analogue à ce qu'est dans la série végétale l'amidon, un colloïde opalescent en solution précipitable par l'alcool, donnant une coloration rouge à l'iode, non réducteur et à ce sujet il faut se souvenir des expériences de Cl. Bernard où la réduction de la liqueur de Fehling cupro potassique était considérée comme traduisant la transformation du glycogène en glucose.

En microchimie, on voit très nettement le glycogène dans la cellule hépatique en utilisant la méthode de Best ou de la gomme iodée ; il apparaît sous la forme de masses rouges dans l'intérieur du protoplasma. Dans des expériences récentes comparatives au sujet du dosage chimique du glycogène et de sa disposition histologique, nous avons constaté, avec M. Herbain et M. de Montgomery, qu'il existe un étroit parallélisme entre le glycogène decelé par l'histochimie et le glycogène dosé par l'analyse chimique.

Il est intéressant de suivre l'évolution de ce glycogène histologique dans l'alimentation : lorsque les animaux sont alimentés fortement en hydrates de carbone, ils élèvent leur glycogène hépatique d'une façon notable, si on les met à la diète, ils perdent leur glycogène. Les expériences donnent les mêmes résultats, tant au point de vue histologique qu'au point de vue chimique.

Forsgren a fait, à ce sujet, des recherches histologiques bien intéressantes : chez le lapin, le foie est chargé en glycogène dans la matinée : dans la période digestive, il perd une partie de son glycogène quand il entre en sécrétion, à la fin de la période digestive, il commence à se recharger en glycogène, et, dans la matinée, il a rétabli son équilibre et cet auteur conclut que le cycle quotidien du glycogène est un cycle en constant renouvellement. Ces faits s'observent facilement chez les animaux nourris, mais on peut aussi les retrouver chez l'animal au jeûne ; chez celui-ci le cycle continue pendant un certain temps avec ses alternatives de recharge et de décharge en glycogène.

Origine du glucose. — Le glycogène hépatique se forme aux dépens du glucose, mais cette transformation du glucose alimentaire en glycogène comme l'a montré Rathery, n'est pas constante. Si on ali-

mente des animaux en glucose, on n'observe pas toujours *en égale proportion* la charge du foie en glycogène ; c'est que le foie peut faire du glycogène avec d'autres substances que le glucose et en particulier avec l'acide lactique en milieu aérobie, avec les lipides, les glycérines, l'aldéhyde glycérique, avec les protides, les amino-acides et les polypeptides. Donc, si les lipides, les protides et les glycides peuvent participer à la formation du glycogène, il s'agit d'une fonction de réserve pour toute l'alimentation.

Etablissement de la glycémie. — Dans l'étape suivante, nous assistons au passage du glucose dans le sang, l'établissement de la glycémie. Le sucre peut passer dans la circulation générale, tout d'abord directement par voie digestive : vous donnez à un sujet normal 50 gr. de glucose, dans la demi-heure qui suit le glucose s'élève dans la circulation générale, il a donc traversé le foie sans être fixé. Mais cette hyperglycémie alimentaire est toujours courte et ne dépasse pas 2 heures et demi. Il peut exister aussi une glycémie sanguine due à l'insuffisance de fixation hépatique et cette insuffisance a été démontrée par une expérience classique. Cl. Bernard place sur la veine porte une ligature incomplète, il tire sur cette veine porte et constate que le sucre du sang augmente ou surtout qu'il se produit une glycosurie. De ces constatations, il concluait qu'en tirant sur la veine porte, il a déterminé un trouble fonctionnel du foie qui libère son glycogène et cette expérience a été l'origine de l'épreuve de la glycosurie alimentaire en médecine.

Chez le chien, on n'observe jamais de glycosurie alimentaire, même lorsqu'on lui donne de grandes quantités de sucre ; il élève sa courbe glycémique, mais il ne présente pas de glycosurie ; il faut qu'il y ait une insuffisance glycopexique importante, comme celle que l'on observe dans les hépatites toxiques pour observer une glycosurie après l'ingestion de sucre.

Attribuer la glycosurie du chien dans la ligature incomplète de la veine porte à un trouble hépatique constitue une explication trop schématique. Le fait est plus complexe, et j'ai eu l'occasion, avec mon assistant Cattan, de reprendre récemment cette influence des ligatures portales sur le déterminisme des glycémies. Quand on lie la veine porte, qu'on la ferme complètement chez un animal sans fistule d'Eck, on provoque immédiatement une hyperglycémie qui s'élève

rapidement pendant la demi-heure ou l'heure de survie de l'animal. Les anses intestinales se congestionnent, deviennent noires et tendues et la tension artérielle s'abaisse. Nous avons étudié, dans différentes expériences, les raisons de ces hyperglycémies dues à la ligature portale, nous les avons rapportées à la Société de biologie ; nous nous contenterons des conclusions : cette hyperglycémie de ligature est d'origine complexe, l'anémie générale rapide, la suppression des hormones pancréatiques et spléniques, la baisse rapide de la tension arté-

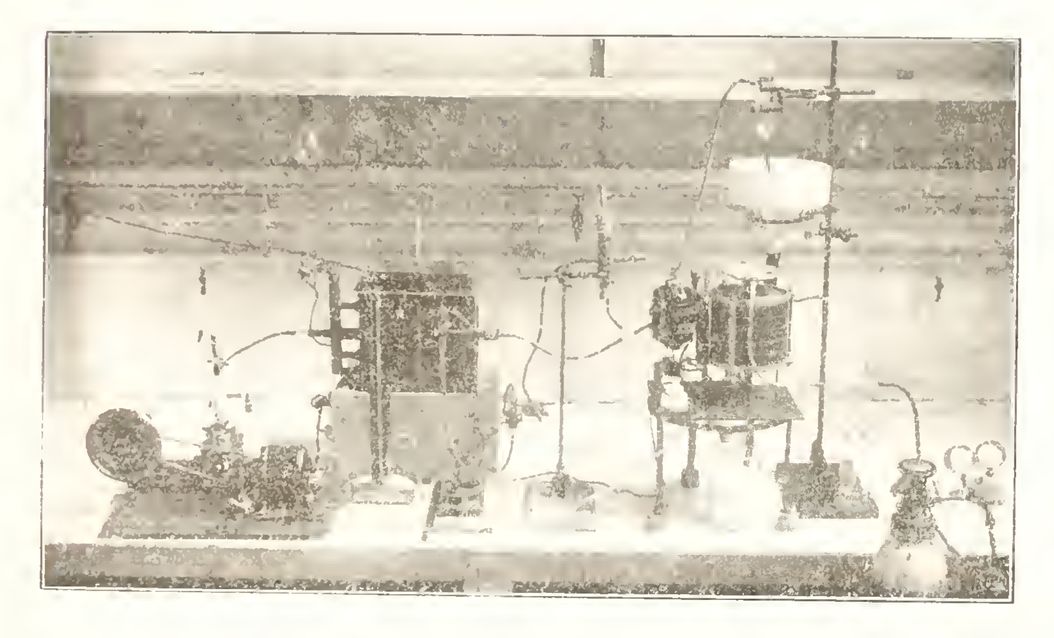


FIG. 4 — Groupe expérimental pour la pratique de la perfusion hépatique. Expérience de A. Fiessinger et H. Bénard. De gauche à droite, pompe de Dale et Schuster, thermostat, entonnoir contenant l'organe oxygénateur de Bayliss.

rielle, la congestion des anses intestinales y participent. C'est un problème beaucoup plus complexe que ne l'avait entrevu Claude BERNARD.

La libération du sucre peut être attribuable à la *glycogénolyse* et c'est l'expérience du foie lavé de Cl. BERNARD, ce sont aussi les expériences que nous faisons actuellement avec H. BÉNARD, CATTAN, HERBAIN et DERMER (fig. 4). Nous pratiquons des perfusions de foie et, durant 2 à 4 heures, le foie, étant conservé au chaud, est irrigué par un sang chaud oxygéné à débit constant et régulier ; le glycogène du foie diminue en même temps que s'élève la glycémie et la glycémie provoquée de cette façon est d'autant plus élevée que le foie est plus chargé en

glycogène au début de l'expérience. C'est l'expérience du foie irrigué, mais dans des conditions physiologiques aussi parfaites que possible. Nous y assistons, libéré de ses freins, au départ du glycogène sous forme de glucose.

D'autres expériences encore le démontrent : la piqûre du bulbe provoque de la glycosurie avec perte du glycogène hépatique, l'excitation du bout central du pneumogastrique entraîne aussi de la glycosurie avec perte de glycogène et l'injection d'adrénaline agit de la même façon.

Mais ce départ du sucre ne provient pas forcément du glycogène et les expériences de Seegen d'une part, de Rathery et de Kourilsky d'autre part, ont montré que le foie sans glycogène peut continuer à fabriquer du sucre. Il peut faire du glycogène avec des lipides, des protides, comme avec des glycides et, non seulement, il peut ainsi former du glycogène, mais il peut aussi faire du glucose.

Rathery, Bierry et Laurent ont aussi fait connaître le rôle compensateur du sucre protéidique ; il existe un sucre dissimulé dans les protides du sang, qui peut être libéré au niveau du foie et transformé en sucre libre.

La fonction de régulation glycémique apparaît comme une fonction très complexe ; nous aurons l'occasion d'étudier comment elle reste sous la tutelle des hormones endocriniennes.

LA TRAVERSÉE DES MUSCLES

Ce glucose partant du foie va aller au muscle.

Dans le muscle, il existe aussi du glycogène, mais le muscle, pour se contracter, a besoin d'une combustion, dont le glucose assure la plus grande partie. La transformation se fait en milieu anaérobie et avec les étapes suivantes : glucose, ester-hexose-phosphorique, c'est-à-dire une combinaison de glycose et d'une molécule phosphorique, puis méthylglyoxal et enfin acide lactique. L'acide lactique étant produit, il peut passer dans la circulation et s'en aller au foie qui reformera de la même façon, mais en cycle aérobie, du glucose. Le phénomène peut être réversible sur place et le muscle lui-même peut faire l'opération inverse. On constate aussi que cette accumulation de glycogène est sous la gérance du système vague (Georges Debois) ; ainsi

l'insuline ne favorise la synthèse du glycogène musculaire que sous l'influence des nerfs vagues ; il suffit de couper les nerfs vagues et la fonction ne peut plus se réaliser.

L'acide lactique peut donc être transformé *in situ* en glycogène, mais il peut aussi être brûlé et, dans ce cas, il donne de l'acide pyruvique, de l'acide acétique et finalement une combustion avec libération de CO^2 et H^2O. Cette combustion aboutit à un dégagement de chaleur.

Au sujet du dégagement de chaleur dû à la combustion du glucose, Genevois rapporte le petit calcul suivant : « Supposons une petite cuve de la dimension d'un poêle ou d'une barrique, soit 225 litres, contenant une suspension de 30 kgr. de torula fraîche, soit 10 kgr. de torula sèche ; imaginons, ce qui serait facile à réaliser, ce système constamment pourvu de sucre, et parcouru par un violent courant d'air, de manière à assurer une saturation constante d'oxygène La torula va brûler, à l'optimum de température, environ 1 kgr. de sucre par heure, dégageant 3 700 calories. Ce « poêle » biologique va livrer autant d'énergie qu'une chaudière de chauffage central de même dimension, et pourra chauffer toute une maison. »

Ce dégagement de chaleur n'est d'ailleurs pas le seul phénomène ; cette molécule d'acide lactique, qui brûle, assure la synthèse d'une autre partie d'acide lactique. C'est ainsi que l'on constate qu'une molécule d'acide brûle quand 3 à 5 molécules d'acide lactique sont transformées en glycogène, et reviennent à leur origine primitive. La grande découverte des travaux de Warburg et de Meyerhof est de nous avoir fait comprendre cette transformation de l'acide lactique dans le muscle et c'est ce qu'on nomme maintenant : la réaction de Pasteur-Meyerhof. Warburg a joint le nom de Pasteur à celui de Meyerhof, car dans ses recherches sur les fermentations, Pasteur a été un grand précurseur en écrivant une phrase qui inspire toute la biologie moderne des combustions : « La fermentation est la combustion sans air. » Cette phrase de Pasteur explique une partie des transformations du glucose et de l'acide lactique.

Chez l'homme (toutes les expériences précédentes ont été faites en effet sur des muscles de grenouille), les mêmes constatations s'observent d'après A.-V. Hill. La lactacidémie, normalement voisine de 0,11 par litre (Rioux), s'élève dans l'exercice violent à 1 gramme par litre et, s'il n'y avait pas de foie, on observerait de l'hypoglycémie, mais le foie assure la fonction de régulation.

Le glucose est resynthétisé au niveau du foie et livré de nouveau à la combustion. Le muscle en forme aussi de son côté, si bien que la contraction musculaire et le phénomène calorique représentent une éternelle rotation autour du glucose et de l'acide lactique. Les réactions réversibles tournent en rond : le foie donne du glucose aux muscles, le muscle le transforme en acide lactique, qui retourne au foie pour former du glycogène et du glucose. Le même phénomène se passe dans le muscle même.

LA TRAVERSÉE RÉNALE

Lorsque le sucre est en trop grande quantité dans le sang, il se produit une glycosurie ; le seuil rénal est en effet de 1 gr. 50, 60 et au-dessus de ce taux le sucre passe dans les urines. Il existe des glycosuries passagères et des glycosuries permanentes qui de ce fait, ont des significations différentes au point de vue clinique.

LES MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE BASÉE SUR LA TRAVERSÉE DES SUCRES

Passons maintenant aux méthodes d'exploration fonctionnelle basée sur la traversée des sucres. Je serai bref renvoyant à un travail antérieur (1). La traversée du sucre est surtout étudiée après administration digestive : on donne au sujet une solution de glucose par voie digestive et on étudie soit l'évolution de la courbe sanguine, soit l'évolution de la sortie du sucre dans les urines. Les techniques font intervenir trois hexoses : le glucose, le lévulose et le galactose.

Avec mon collaborateur DIERYCK, nous avons étudié ces trois sucres comparativement à l'aide d'une méthode que nous avons appelée la *méthode amphogyre* et qui est basée sur cette notion : nous mélangeons à partie suffisante du glucose déviant à droite le polarimètre et du lévulose déviant à gauche, de façon que le polarimètre ne donne pas de déviation ; nous donnons ce mélange à un malade et nous étudions ce qui sort au niveau des urines. Nous constatons que le malade

(1) Noël FIESSINGER. *Physiopathologie des syndromes endocriniens.* Masson, edit., 1933, p. 174.

rejette un sucre qui dévie à gauche, nous avons donc perdu une partie du sucre qui dévie à droite. Nous faisons un autre mélange de lévulose et de galactose déviant à droite, par la même méthode amphogyre et nous constatons que le malade urine un sucre qui dévie à droite. Nous pouvons donc conclure que lorsqu'on donne à un sujet un mélange d'hexoses sans déviation polarimétrique, le sujet réalise sur ces sucres une sélection : le sucre le plus arrêté est le glucose, après, le lévulose, et enfin, le galactose et nous arrivons ainsi à cette notion incontestable que le sucre qui traverse le mieux est le galactose. Le galactose a d'autres avantages pour l'exploration ; ainsi le glucose peut être ou fixé sous forme de glycogène ou brûlé dans les muscles ; le galactose ne se fixe pas dans le muscle et ne donne du glycogène que dans le foie (J. Arcq. de Louvain) ; il n'est enfin jamais transformé en acide lactique dans les muscles : aussi le glucose explorera à la fois le foie, le muscle et le rein.

Le galactose ne peut être arrêté que par le foie.

Auparavant nous étudierons les techniques d'exploration au ***glycose***. La *glycosurie alimentaire*, dérivée des expériences de Claude Bernard avec ligature incomplète de la veine porte, a été appliquée à la médecine par Colrat. Achard et Desbouis avaient déjà réuni, il y a de nombreuses années, les critiques que l'on pouvait adresser à cette méthode dont la principale est l'importance de l'arrêt tissulaire : si le glucose sort, c'est que le foie et les muscles l'ont laissé passer et nous avons toujours deux fonctions, qui s'additionnent dans la traversée du glucose.

Le fait s'observe très bien dans les courbes artério-veineuses de Forster, que j'ai reproduites avec Dieryck et Thiébaut : si vous faites absorber à un malade 50 gr. de glucose, la glycémie monte à 1 gr. 10 après une demi heure, à 1 gr 20 après une autre demi heure, et ensuite subit une chute au taux initial, vous obtenez ainsi une courbe de glycémie. Supposez que vous ayez fait cette courbe de glycémie par prise veineuse et que vous la faissiez ensuite par prise artérielle ou en prenant le sang au lobule de l'oreille. La courbe glycémique arterielle est notablement différente, elle montre comparativement que le sang veineux contient moins de glucose que le sang artériel et ce phénomène de comparaison des courbes artérielles et veineuses permet d'être fixé sur le rôle des tissus dans l'arrêt du glucose, et le trouble qu'ils apportent.

Ces critiques formulées, voyons les techniques employées :

On a recours à la glycémie alimentaire de GILBERT et BAUDOUIN et schématisée par la notion du *triangle glycémique* de M. LABBÉ. Cet auteur donne à ses malades 50 gr. de glucose avec 100 gr. d'eau, il fait des prises de sang toutes les demi-heures ou toutes les heures pendant 3 heures et il constate qu'après une heure environ il se fait une élévation de la glycémie qui monte à 1,34 ou 1. 40. On calcule ainsi un triangle glycémique :

Base de la courbe × corde maximum de la courbe, divisée par 2.

La surface du triangle glycémique, normalement de 0,32, est exagérée de 0,50 à 0,60 et est très forte à 2 ou 7. L'élévation et l'allongement de la courbe s'observent chez les diabétiques, chez les obèses, au cours des cirrhoses, des cancers, des affections du corps thyroïde, dans les hyperthyroïdies et même dans les maladies de l'hypophyse.

On a conseillé l'emploi de deux autres techniques beaucoup plus complexes qui font intervenir des hormones : celle de BRULÉ et ALTHAUSEN : on injecte 20 unités d'insuline ; 20 minutes après, le sujet prend 50 gr de glucose dans 1.500 cmc. d'eau et on étudie ensuite le sang d'une façon à peu près régulière avec un intervalle deux fois d'une demie, puis deux fois d'une heure. Normalement. la glycémie tombe rarement au-dessous de 70 cgr. par litre. quand on a injecté de l'insuline, mais dans les cas d'insuffisance hépatique, on constate que la chute de la glycémie sous l'effet de l'insuline est beaucoup plus considérable qu'à l'état normal, et on peut voir la chute dépasser de 0,20 le chiffre normal. En somme, cette glycémie différentielle est surtout réalisée par l'injection d'insuline ; mais comme nous avons vu que le glucose était une substance à consommation musculaire, il semble bien qu'ALTHAUSEN et BRULÉ n'explorent pas le foie mais le muscle et que le muscle des hépatiques présente des réactions un peu anormales à l'insuline.

LOEPER et VERPY ont employé l'adrénaline en injections ; elle provoque une hyperglycémie et cette hyperglycemie adrénalinique peut être limitée ou réduite considérablement au cours des insuffisances hépatiques.

Le ***lévulose*** est peu employée ; on l'utilise pour des lévulosémies, ou des lévulosuries, mais donnant souvent de la diarrhée il est difficile à faire supporter.

Le ***galactose*** est, à mon avis, la substance de beaucoup préférable pour l'exploration hépatique, non pas sous forme de galactosémie qui

n'est pas supérieure à la glycémie, mais sous la forme de galactosurie. On administre 40 gr. de galactose le matin à jeun à 8 heures ; on recueille la totalité des urines suivant la technique que j'ai conseillée avec Thiébaut : à 10, 12, 16 heures et 8 heures on dose le sucre éliminé et connaissant les quantités d'urine, on connaît les concentrations et les doses globales. Normalement, la dose éliminée en 24 heures dépasse rarement 1 gr. 50 et la concentration des premières heures ne dépasse pas le taux de 6 ‰, comme je l'ai montré, avec Henry Walter et François Thiébaut.

Dès que la concentration augmente ou que l'élimination des 24 heures s'élève, il existe un trouble de la fonction hépatique et nous avons mis en relief dans de nombreuses observations cette notion importante que l'hépatique retient l'eau et laisse passer le galactose. Comme l'absorption digestive du galactose est troublée dans les cirrhoses, ce n'est pas tant le chiffre global, qui importe chez ces malades, que la concentration.

Dans les cirrhoses, l'élimination s'étale dans les 24 heures sous une haute concentration. Dans les ictères communs, l'élimination est globale et massive dans les premières heures. Toutes les transitions s'observent entre ces deux modes de rejet, mais appartiennent seulement aux insuffisants hépatiques. Car, au cours des autres affections viscérales, on ne les observe jamais à ce degré.

Cette notion de la concentration et de l'élimination globale nous permet ainsi de comparer les insuffisances hépatiques, au cours des ascites cirrhotiques, des ictères par hépatite et d'en tirer des renseignements utiles au point de vue pratique, tant diagnostique que pronostique.

L'opposition des deux techniques de la galactosurie et du triangle glycémique a été l'origine de quelques discussions récentes entre M. Labbé et moi. Je veux bien que la galactosurie nécessite une traversée rénale, mais comme l'a bien montré M. Labbé, le galactose n'a pas de seuil rénal, la traversée rénale ne le trouble pas. J'emploie le galactose, parce que la galactosurie est plus pratique comme méthode et qu'il est plus commode de recueillir des urines que de prendre du sang ; le triangle glycémique peut être utile comme procédé d'exploration, mais il est moins pratique. Les deux procédés ont peut être des indications différentes, mais leurs enseignements concordent et en fait d'exploration hépatique, les propres documents de M. Labbé ne

montrent pas l'infériorité de la galactosurie par rapport au triangle glycémique.

Ces études sur les sucres m'obligent de vous parler d'un phénomène curieux : les sucres ne s'additionnent pas ; vous donnez 50 gr. de glucose à un sujet, 100 gr. le lendemain, ni la courbe glycémique ni la glycosurie ne sont en proportion : mieux encore si vous lui donnez 40 gr. de galactose un jour, il a une courbe glycémique donnée et une galactosurie d'un certain taux ; le lendemain donnez à ce même sujet 40 gr. de galactose avec 40 gr. de glucose, donc une dose double en hexoses et la courbe galactosémique de même que la courbe galactosurique s'abaissent : le sujet n'a non seulement pas additionné ses deux sucres, il les a réduits.

C'est un fait intéressant découvert par Folin, étudié par Weltmann, Hirschhorn et Selinger, que nous avons analysé avec Schrumpf, sous le nom d'*interférence des sucres* et qui est basé sur une notion de biologie générale : certains sucres non fermentescibles peuvent être rendus fermentescibles après adjonction d'un sucre facilement fermentescible, comme le glucose. Le galactose lui-même n'est pas fermentescible, mais si à du galactose vous ajoutez du glucose, il devient fermentescible, fermentation et combustion tissulaire sont de même nature, si bien qu'en donnant du glucose et du galactose on brûle le galactose dans les tissus où il ne serait normalement pas brûlé s'il était seul. La cellule vivante agit comme la torula, la combustion glycémique de la cellule musculaire est exactement la même que la fermentation par la levure.

On peut tirer de ces faits une conclusion pratique : dans les expériences de glycémie ou de galactosurie, on additionne des phénomènes d'une grande complexité, mais on peut en tirer au point de vue clinique des renseignements utiles pour le diagnostic ou le pronostic des maladies.

CHAPITRE VII

LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE

La régulation du glucose en circulation est assurée par la pexie et la lyse du foie et du muscle. Nous avons vu ces deux grands centres de l'utilisation des sucres réaliser leurs échanges à l'aide du sang qui les relie étroitement. Mais cette utilisation des sucres serait exposée à des contre temps et à des surprises, si elle ne restait pas sous un contrôle. Ce contrôle est assuré pour une grande partie par l'influence d'une hormone, l'*hormone pancréatique*. La sécrétion interne du pancréas a donc pour but cette régulation glycémique. Nous étudierons tout d'abord les conditions expérimentales qui permettent de comprendre le fonctionnement normal et nous en analyserons plus tard les applications pathologiques. Mais le pancréas n'est pas seul, les travaux récents, et en particulier un excellent article du Pr Pierre MAURIAC (de Bordeaux), donnent de plus en plus d'importance dans cette régulation glycémique aux autres influences endocrines :

La *rate*, dont l'influence est analogue au pancréas ;
La *surrénale*, dont l'adrénaline s'inscrit comme antagoniste de l'insuline ;
Le *corps thyroïde*, dont la thyroxine en l'absence de surrénale est hypoglycémiante ;
Le *lobe postérieur de l'hypophyse*, qui réalise une hyperglycémie grâce à l'hyperadrénalinémie.

LE RÔLE DU PANCRÉAS DANS L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

Pour comprendre le rôle du pancréas dans l'équilibre glycémique il faut étudier le chien après une pancréatectomie totale. Je ne vous rappellerai pas les détails et les difficultés de cette opération, vous ren-

voyant à mes conférences de 1932 (1). Il me suffira de vous résumer les caractères du diabète expérimental.

Ce diabète expérimental se complète dans les jours qui suivent l'opération. On voit apparaître :

Une *glycosurie immédiate*, dans les six à douze heures après l'opération, *constante*, *abondante*, atteignant environ de 40 gr. par litre à 90 gr. par litre, *durable*, ne disparaissant pas même quand l'animal est à la diète ;

Une *hyperglycémie* : le sucre du sang qui est de 1 gr. 25 ou 1 gr. 50 monte brusquement à 2 gr. par litre.

Les animaux ont de la *polyurie*, de la *polydipsie* et de la *polyphagie*, mangent et boivent abondamment, urinent beaucoup : donc vous observez des signes analogues à ceux du diabète humain.

En plus, on constate une *azoturie* très marquée : l'élimination d'urée augmente progressivement jusqu'à 42 gr. par vingt-quatre heures et traduit ainsi une augmentation de la transformation des protides de l'organisme. Ce trouble métabolique se manifeste d'ailleurs par un *amaigrissement* rapide, qui accompagne constamment l'évolution du diabète expérimental.

Ce diabète s'associe à une acidose constante :

Les *corps acétoniques*, dans les urines, s'élèvent toujours, qu'il s'agisse d'acétone, d'acide diacétique ou d'acide β oxybutyrique, mais le chien pancréatectomisé malgré cette acidose ne fait pas d'intoxication acétonique ; il ne présente que rarement du coma diabétique.

Cet animal maigrit donc très rapidement, ferme difficilement sa suture abdominale. Des suppurations durables se développent, qui entraînent généralement la mort au bout de quinze jours ou trois semaines.

Opposée à cette expérience classique avec courte survie, l'expérience de la *marcotte* de HÉDON nous apporte un précieux enseignement ; pour faire une marcotte, on enlève partiellement le pancréas ; le *processus uncinatus*, sans section de son pôle inférieur, est reporté à travers la paroi musculaire et greffé sous la peau ; l'animal survit plus facilement avec un pancréas enlevé en presque totalité ; il ne fait pas de grand diabète, conserve un état général assez satisfaisant, mais

(1) Noel FIESSINGER. *Physiopathologie des syndromes endocriniens*. Masson, édit., 1933. Un vol. de 317 pages.

il maigrit et présente bientôt une légère hyperglycémie. Si on enlève la marcotte, on voit survenir un diabète maigre, mais comme la plaie de cette deuxième opération est minime, la survie est plus longue.

On peut aussi produire des scléroses pancréatiques par injection de paraffine dans le WIRSUNG, ou par des injections de substances toxiques On obtient ainsi des diabètes, mais moins complets que celui de la pancréatectomie totale.

LES RAISONS DU DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

Mais comment expliquer ces expériences, quelles sont les raisons de de ce diabète ?

La première interprétation que l'on ait soulevée fait intervenir le rôle du système nerveux On retirait un pancréas et de cette façon on créait à distance une irritation nerveuse qui retentissait sur les centres nerveux de la glycosurie. ce fut l'interprétation de CHAUVEAU et KAUFMANN. De la sorte, on pouvait faire entrer en scène le centre bulbaire de Claude BERNARD, ou bien les régions de la base du crâne, le *tuber cinereum*, ou le centre de l'*hypothalamus*. Mais cette interprétation tombait devant l'expérience de la marcotte, car l'ablation de la marcotte est une opération simple et peu choquante.

Une expérience très intéressante aussi est la pancréatectomie de la chienne gravide. On fait une pancréatectomie à une chienne gravide et on constate que cette chienne ne présente pas de diabète, elle n'a pas de glycosurie, elle ne maigrit pas. Elle met bas et, seulement après, fait un diabète : c'est que la chienne gravide vit avec le pancréas de ses petits, et régularise sa glycémie avec leur pancréas. Après la naissance des petits, la mère retrouve son diabète pancréatique Cette expérience prouve que le système nerveux ne joue qu'un rôle très secondaire.

La notion d'une sécrétion d'une hormone pancréatique remonte à l'expérience de ACHARD, RIBOT et BINET de 1919. Ces auteurs font macérer un pancréas dans de l'eau physiologique, réinjectent cette macération de pancréas à un chien, chez lequel on a provoqué une hyperglycémie par une injection d'adrénaline ou de glucose Après cette injection, on observe la chute du sucre sanguin du chien. Ces auteurs concluent que le pancréas contient une substance soluble capable

d'agir sur la glycémie. Mais ils ne peuvent plus recommencer leur expérience pour des raisons techniques.

La découverte canadienne remonte à 1922. Mc Leod, Banting et Best cherchaient la substance qui empêchait l hypoglycémie dans les injections d extraits pancréatiques. Ils incriminèrent les fermenis du pancréas : amylase, lipase et trypsine Mais, c'était seulement la trypsine qui troublait les extractions en transformant les protides des extraits.

Le pancréas dans son autolyse spontanée, détruit sa substance hypoglycémiante. Cette constatation très intéressante avait déjà été entrevue en France par Gley en 1905. Cet auteur découvrit que les extraits de pancréas, traités par des injections de suif, ont la propriété de provoquer de l'hypoglycémie expérimentale. L'injection de suif avait détruit la glande exocrine.

Pour annihiler la glande exocrine, les auteurs canadiens opèrent sur des embryons, qui n'ont pas encore de glande exocrine, mais qui ont déjà leur glande endocrine, ou bien ils épuisent la glande par l'excitation du pneumogastrique, ou par la sécrétine. Tous ces moyens visent à supprimer l'action de la trypsine On peut ainsi obtenir des extraits pancréatiques hypoglycémiants.

Ces expériences ne seraient arrivées à aucun résultat pratique, si les chimistes, comme Collip, comme Zuelzer et Scott, n'étaient pas intervenus pour faciliter cette extraction. Elle est devenue très simple depuis que, pour empêcher le pancréas de se protéolyser, on le recueille en solution alcoolique acide. On isole ainsi l'insuline, on la prépare à l'état pur et cristallisé. C'est une peptone, qui contient de l'histidine, de la lysine, de la cystéine, de l'arginine, et beaucoup de soufre, à un taux de 3,2 %. Mais on n'a pas encore pu réaliser la synthèse de cette hormone.

Voyons maintenant sur l'animal les résultats des injections d'insuline :

A un lapin normal, nous faisons une injection d insuline par voie veineuse ; avant l'expérience, le sucre du sang oscille autour d'un gramme. Cette glycémie tombe en 10 minutes, à 70 ou 60 cgr. Si la chute atteint 40 cgr. ou 30 cgr., l'animal est pris de convulsions généralisées, avec contractures toniques et cloniques ; nous lui réinjectons un peu de glucose, les convulsions disparaissent ; nous lui réinjectons de l'insuline, elles reparaissent. On peut remplacer le sucre par de l'adrénaline, de l'extrait posthypophysaire, qui augmentent

aussi le sucre du sang, l'effet est le même ; on peut ainsi faire disparaître les accidents d'hypoglycémie.

Donc le lapin traité par l'insuline fait de l'hypoglycémie et des accidents convulsifs dus à cette hypoglycémie ; l'insuline est bien l'hormone qui régularise l'équilibre sanguin du sucre.

On a établi, pour l'emploi thérapeutique, *l'unité physiologique d'insuline. C'est la dose qui, injectée à un lapin de 2 kilogrammes à jeun depuis vingt-quatre heures, abaisse la glycémie au taux de* 0,45, *avec ou sans crises convulsives.*

L'unité clinique est le tiers de l'unité physiologique, une unité clinique brûle 1 gramme de sucre urinaire.

Jusqu'à maintenant nous avons parlé d'animal normal ; prenons un chien pancréatectomisé ; il fait un diabète maigre avec glycémie, glycosurie, polydipsie, polyphagie, polyurie et cachexie rapide. Nous lui injectons de l'insuline régulièrement matin et soir à petites doses : la glycémie baisse, la glycosurie disparaît, l'animal cesse d'être polyurique, polydipsique, polyphagique ; il ne présente plus d'acétone dans ses urines, ne fait plus d'acidose et augmente de poids. Nous avons freiné expérimentalement l'évolution de son diabète. Un chien atteint de diabète maigre vivait auparavant difficilement plus de quinze jours à trois semaines ; si vous lui faites de l'insuline matin et soir, vous obtenez des survies considérables qui peuvent atteindre 200 jours. Si, au contraire, vous cessez l'insuline, l'animal présente de l'acidose, avec acétone et acide diacétique dans ses urines : sa réserve alcaline glisse de 40 à 11 % par intoxication acide ; il présente tous les signes d'un coma diabétique.

Nous avons vu que la mort dans la pancréatectomie totale n'est pas une mort toxique mais une mort infectieuse ; si on l'a traité par l'insuline, la cessation d'insuline crée l'état toxique et cette fois l'animal meurt de coma diabétique.

L'emploi de l'insuline en expérimentation a changé ainsi l'évolution du diabète expérimental et, avec raison, HÉDON avait pu conclure : « La vie sans pancréas est possible avec l'insuline. »

LE MODE D'ACTION DE L'INSULINE

Etudions maintenant le mode d'action de l'insuline. La façon la plus simple de l'expliquer est la suivante : l'insuline a la propriété de provoquer dans les tissus une combustion qui brûle le sucre et l'utilise : lorsque l'insuline est absente, cette combustion du sucre ne se réalise pas et l'organisme reste hyperglycémique. Comme la combustion provoquée par l'insuline est une combustion totale, elle entraîne la combustion des acides gras et fait disparaître ainsi l'acidose. Cette explication très simple n'est pas entièrement exacte.

Voici un chien pancréatectomisé ; il devient diabétique, n'a plus de glycogène dans son foie, je lui injecte de l'insuline, il peut refaire du glycogène : donc l'insuline a la propriété, non seulement de brûler, mais de fixer les sucres en faisant des réserves, *l'insuline a une fonction euzoamylique*. Cette expérience de Frank Nothman et Hartmann chez le lapin n'a pas été confirmée par les expériences du Pr Rathery chez le chien.

D'autre part Hoet, Best et Marks observent que l'insuline fixe le glucose sous forme de glycogène dans le muscle strié. Plus récemment, Debois montre que le glycogène perdu par l'exercice chez l'animal dépancréaté se récupère avec l'insuline.

Mais surtout, l'insuline favorise la consommation et l'utilisation du sucre, ce sucre est plus transformé que brûlé ; si l'on étudie les modes de combustion, on ne s'aperçoit pas forcément que tout le sucre, transformé par l'insuline, est brûlé.

En somme, deux grands phénomènes semblent résulter de l'influence de l'insuline : glycolyse et réserves glycogénées, et ces deux phénomènes ne sont pas étroitement parallèles ; il n'y a pas un rapport constant entre le mode de destruction du sucre dans les tissus et le mode d'emmagasinement dans le foie sous la forme de glycogène.

On a affaire à deux fonctions : une fonction de combustion et une fonction de réserve.

LA SÉCRÉTION DE L'INSULINE

Mais comment se fait cette sécrétion d'insuline ? Il semble bien dans l'organisme que la raison qui préside à la sécrétion de l'insuline est l'hyperglycémie, mais comment celle-ci agit elle sur le pancréas ?

La première interprétation invoque l'*influence nerveuse*. La glycémie agit par l'intermédiaire des centres nerveux ; la plus belle expérience à cet appui est celle de ZUNZ et LA BARBE.

Ces auteurs prennent un chien B ayant sa veine pancréatique anastomosée à la jugulaire d'un chien C dépancréaté ; le chien C va être régularisé par le pancréas du chien B. La tête du chien B est reliée à son corps par le système nerveux; irriguons la tête du chien B avec le sang d'un chien A. Nous avons coupé toutes les connexions vasculaires de la tête du chien B avec le corps de B, il est irrigué seulement par le sang de A. Si j'augmente la glycémie du chien A, elle impressionne la tête de B, qui, par le système nerveux, agit sur son pancréas. B sécrète de l'insuline et C en manifeste la présence par une chute de glycémie. Or C ne fait de l'hypoglycémie que lorsque l'irrigation de la tête de B se fait avec une solution hyperglycémique. On peut conclure de cette expérience que l'hyperglycémie, agissant sur le système nerveux seulement, entraîne de la part du pancréas une sécrétion d'insuline.

En étudiant l'insuline, on a découvert une autre hormone, la *vagotonine* de SANTENOISE. La vagotonine excite le vague, par cette influence favorise la glycopexie hépatique. Cette hormone pancréatique ferait intervenir, plus que l'insuline elle-même, une influence nerveuse.

Pour prouver l'influence du système nerveux, HOUSSAY, LEWIS et POGLIA font l'expérience suivante : ils prennent trois séries de chiens, des chiens normaux, des chiens sans pancréas et des chiens à pancréas au cou. A ces animaux ils injectent de l'insuline par voie veineuse. Tous font de l'hypoglycémie, mais celle ci remonte plus vite chez les animaux avec pancréas au cou, parce que la sécrétion du pancréas isolée n'est pas modérée par le système nerveux.

Sur quels centres nerveux agit l'hyperglycémie ? Probablement sur l'hypothalamus, sur le *tuber cinereum* ou sur les centres bulbaires, mais, de toutes façons, l'irrigation d'une tête par un sang hyperglycémique provoque une excitation nerveuse aboutissant à la sécrétion d'insuline.

Il ne faudrait pas croire que le pancréas va seulement sécréter son insuline sous l'appel du système nerveux ; il la sécrète aussi sous l'influence de son excitation propre. A ce sujet, il faut consulter les expériences très intéressantes de Gayer et Mlle Guillaumie : ces auteurs prennent un chien dépancréaté, dont la glycémie monte à 3 gr. ; sur les vaisseaux du cou, ils lui anastomosent un pancréas vivant ; c'est ce que l'on a appelé le *pancréas au cou*. Le pancréas greffé n'a pas de système nerveux, et cependant, immédiatement après l'opération, la glycémie *tombe à 2 grammes puis à 1 gramme*. Le pancréas au cou a eu donc la propriété de sécréter de l'insuline *sans l'influence du système nerveux*, par sa propre fonction et par la seule excitation de l'hyperglycémie.

Inversement, prenons un chien normal qui a gardé son pancréas et fixons-lui un pancréas au cou. Logiquement le chien devrait faire plus d'insuline et avoir une hypoglycémie ; au contraire, sa glycémie ne change pas. Le pancréas au cou est inutile, ne joue aucun rôle ; la glycémie n'étant pas modifiée, elle n'a pas provoqué de sécrétion insulinienne supplémentaire ; c'est donc bien l'excitation de l'hyperglycémie sur le pancréas isolé qui a déclanché la sécrétion de l'insuline.

Ces faits conduisent à la conclusion suivante : que *la sécrétion d'insuline se fait sous deux excitations : une excitation des centres nerveux* par l'hyperglycémie et *l'excitation directe du pancréas* par l'hyperglycémie. En somme il existe deux étages de fonctionnement : l'étage viscéral où l'organe répond lui-même tout seul et l'étage nerveux supérieur qui dirige cette réaction, la modifie et l'adapte.

AUTRES INFLUENCES ENDOCRINIENNES

Les interréactions endocriniennes dans la régulation glycémique sont très intéressantes à étudier parce que nous allons voir se grouper les glandes vasculaires internes contre le pancréas. On peut dire que surrénales, thyroïde, glandes génitales et hypophyse sont des antagonistes de l'îlot de Langerhans, toutes ces glandes ont des propriétés inverses. Ainsi chez un animal normal, on produit une hypoglycémie considérable avec l'insuline, et l'on observe des convulsions. Si l'on injecte alors de l'adrénaline, on fait cesser ces convulsions, l'adrénaline a relevé le sucre que l'insuline baissait.

Cette expérience prouve que l'adrénaline a joué un rôle freinateur, Zunz et Labarre transfusent à un chien décapsulé du sang veineux pancréatique d'un chien qui a reçu de l'adrénaline. Ils remarquent que l'adrénaline a élevé le sucre au premier chien et provoqué de l'hypoglycémie chez le deuxième chien. L'injection intraveineuse de fortes doses de glycocolle (3 grammes par kilogramme) parvient à supprimer, d'après Zunz, l'action hypoglycémiante de l'insuline, mais cette influence serait due à une décharge d'adrénaline, car elle manque après capsulectomie.

Le corps thyroïde joue un rôle à peu près semblable ; on sait par exemple que, dans la maladie de Basedow, l'équilibre du sucre est troublé et que les hyperglycémies sont faciles. On peut aussi observer des glycosuries, mais les faits ne sont pas démonstratifs au point de vue expérimental et l'antagonisme expérimental n'est pas très prouvé (Dautrebande). Par contre, pour Zunz, l'injection veineuse de 2 milligrammes de thyroxine provoque une hyperglycémie par décharge d'adrénaline, vite freinée par une décharge d'insuline.

La glycémie est abaissée par l'activité testiculaire et des expériences prouvent que le rôle des glandes testiculaires ou des glandes ovariennes évolue à contre-temps avec la sécrétion d'insuline (L. Rogemont).

Enfin l'hypophyse peut aussi jouer un rôle, puisqu'il existe des diabètes hypophysaires.

Houssay nous montre que l'extirpation de l'hypophyse atténue le diabète pancréatique, et Zunz, après injection intraveineuse de 5 à 10 unités d'extrait total rétrohypophysaire, observe une hyperglycémie suivie d'une glycosurie. L'hyperglycémie est la conséquence de l'hyperadrénalinémie. Par contre, l'hypoglycémie semblerait résulter de l'action même de l'extrait, car elle persiste chez les animaux décapsulés.

A ces influences le plus souvent antagonistes, pour la raison que la plupart déclanchent une sécrétion adrénalinienne, s'oppose l'influence de la rate, qui se manifeste en quelque sorte dans la même direction que le pancréas. C'est une influence similaire. Rathery, Bierry et Mme Levina avaient dans des constatations anciennes observé que la splénectomie peut être suivie d'une élévation de la glycémie. J'ai montré avec mes assistants Cattan, Garling-Palmer et Lancon que, dans l'hépatectomie totale, la chute de la glycémie peut être ralentie par la pratique antérieure d'une splénectomie. Après avoir étudié,

avec Cattan, l'influence de la splénectomie sur la glycémie normale ou élevée par l'ingestion de glucose, sur l'hyperglycémie adrénalinique et l'hypoglycémie insulinienne, nous arrivions à la conclusion que la rate joue dans la glycémie un rôle analogue quoique moins actif que le pancréas. Nous avons décelé dans les extraits spléniques délipoïdés, déprotéinés et dépigmentés, sur le chien, surtout splénectomisé, sur le lapin et même sur l'homme, avec Mlle Gorhé, une influence nettement hypoglycémiante. Ces faits ont été en grande partie observés dans le même sens par le Pr Rathery et son assistant Cosmulesco. Il nous paraît qu'on peut en tirer la conclusion que la rate peut produire une hormone glycolytique, analogue à l'insuline, moins puissante, véritable hormone glycolytique de deuxième ligne, mais pouvant en compléter, sinon en compenser l'influence sur la régulation glycémique.

Ces notions générales sur la régulation glycémique, il est nécessaire de s'en imprégner pour comprendre l'évolution et le traitement de certains syndromes glycémiques.

CHAPITRE VIII

LES SYNDROMES DUS A DES TROUBLES ENDOCRINIENS DE LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE

Nous avons expérimentalement établi l'importance du rôle des glandes endocrines dans la régulation glycémique. En pathologie, ce rôle régulateur prend une importance considérable. Mais, comme en physiologie, il faut opposer le pancréas aux autres glandes vasculaires internes.

1° *SYNDROMES PANCRÉATIQUES*

Ceux-ci se classent en syndrome hyperglycémique par hypo-insulinisme et en syndrome hypoglycémique par hyper-insulinisme.

A. ***Le syndrome hyperglycémique par hypo-insulinisme.***

Le diabète pancréatique se confond, en partie, avec le diabète, mais présente quelques caractères spéciaux qui permettent de trouver chez l'homme la même symptomatologie que celle que nous avons observée chez le chien sans pancréas.

Les belles observations de diabète pancréatique se rapportent généralement à des enfants ou à des jeunes gens en voie de développement qui ont présenté, quelquefois, antérieurement, une maladie infectieuse, parmi lesquelles les oreillons occupent une place considérable ; les oreillons touchent facilement, en effet, les glandes salivaires, et le pancréas, glande digestive analogue à une glande salivaire, peut être atteint ; on observe alors des pancréatites aiguës, suivies de pancréatites chroniques et quelquefois de diabètes pancréatiques. Mais, on peut observer des diabètes pancréatiques au cours de certaines affec-

tions viscérales, comme les cirrhoses. En dehors du diabète bronzé, j'ai insisté sur l'existence, dans certaines cirrhoses alcooliques guéries, de diabètes en quelque sorte postascitiques et qui s'accompagnent, comme un cas que j'observe actuellement, d'une déficience de la fonction exogène en trypsine ou en lipase. Ces diabètes des cirrhotiques sont le plus souvent attribuables à une sclérose pancréatique et peut-être à une sclérose splénique.

Chez les jeunes gens, ou chez les enfants, le diabète pancréatique se présentera sous la forme suivante :

Un syndrome diabétique, où vous retrouvez la *polyphagie* et la *polydypsie* ; l'enfant absorbe une grande quantité d'aliments et boit beaucoup, mais surtout, caractère très intéressant, qui permet de faire le diagnostic précoce, il boit la nuit. On observe de la *polyurie*, et le sujet peut uriner 3 ou 4 litres dans les vingt-quatre heures.

Si vous faites l'analyse des urines, vous constaterez une *glycosurie* assez considérable atteignant jusqu'à 200 grammes par vingt-quatre heures. Vous mettez vos malades à la diète, vous supprimez les repas, vous ne leur donnez pas de sucre, la glycosurie ne disparaît pas.

Enfin, au point de vue sanguin, vous observez une *hyperglycémie* qui s'élève à 3 grammes, 3 gr. 50, une *hyperlipémie* à peu près constante, et une *hypercholestérinémie*.

Ces symptômes s'accompagnent, et c'est là le point important du diabète pancréatique, d'un ***syndrome de dénutrition azotée***. Les sujets maigrissent rapidement, présentent des chutes de poids de 3 kgr., 4 kgr. en l'espace d'un mois, et comme traduction de cette dénutrition azotée, on observe une *hyperazoturie*, une augmentation de l'urée dans les urines, quelquefois une *amino-acidurie* et un *abaissement du rapport azoturique*. La transformation du rapport azoturique urinaire : $\frac{\text{urée de l'urine}}{\text{azote totale}}$ est due à l'augmentation dans l'azote total de la présence de substances azotées non uréiques, telles que les amino-acides et les polypeptides. Ainsi envisagé, l'abaissement du rapport azoturique témoigne d'une insuffisance hépatique certaine par rapport à une consommation azotée exagérée.

On observe aussi, chez ces malades, un syndrome ***d'acidose*** ; dans les urines, on constate aussi la présence d'acétone, d'acide diacétique, et d'acide β oxybutyrique, c'est-à-dire des substances cétoniques. L'acide diacétique se reconnaît facilement par la réaction de Gerhardt :

coloration rouge porto par l'adjonction à l'urine de quelques gouttes de perchlorure de fer.

On peut aussi faire la réaction de Legal au nitro-prussiate, qui permet de découvrir l'acétone et l'acide diacétique. Pour le sang, on fait le dosage par distillation et on décèle ainsi l'acétonémie. Ces substances résultent d'un trouble de transformation des graisses et des protides.

Cette intoxication acide se traduit par une ***diminution de la réserve alcaline***, qui de 52 tombe à 20 ou 30 volumes d'acide carbonique p. 100 de plasma.

Enfin les malades présentent de l'***ammoniurie*** d'origine rénale.

Tous ces symptômes ne seraient rien pour le diagnostic de lésions pancréatiques, si vous n'aviez pas l'étude du malade, qui vous permet d'observer ce que l'on appelle la *balance négative*. Un malade prend, dans les vingt-quatre heures, par exemple, 60 grammes d'hydrate de carbone ; si ce malade est en balance négative, il va uriner plus d'hydrate de carbone qu'il n'en aura absorbé, il fera des hydrates de carbone, avec des substances non hydro-carbonées. Le caractère du diabète pancréatique consiste surtout dans cette balance négative. Pour la même raison, si votre malade est en balance négative, vous pouvez le mettre à un régime sans hydrate de carbone, il continuera à être glycosurique. Son régime ne suffira pas pour faire disparaitre ni sa glycosurie ni sa glycémie. Le propre de ces diabètes par hypo-insulinisme, sera donc d'être des *diabètes en progressivité*, le malade maigrit et entre rapidement en période toxique.

Si, à ce sujet, que nous ne pouvons pas guérir par la suppression de ses hydrates de carbone, nous injectons de l'insuline, nous observons le même résultat que chez le chien dépancréaté, le malade rétablit son équilibre.

Sa glycémie baisse, ses corps cétoniques disparaissent, le sujet engraisse, les phénomènes toxiques s'effacent. L'insuline a modifié complètement, et le métabolisme du sucre, et le métabolisme azoté, et le métabolisme des cétones. Si l'action de l'insuline guérit le syndrome complexe, c'est bien que ce syndrome est attribuable à de l'hypo-insulinisme.

Dans ce diabète, on peut observer des syndromes très curieux ; j'ai eu la chance dans ma clientèle d'en avoir observé un, qui, je crois, est unique. Il s'agit de l'apparition d'un diabète maigre pancréatique chez une jumelle.

J'avais le bonheur de suivre deux petites jumelles de 8 ans, toutes deux semblables, l'une tombe brusquement malade de diabète, et fait un diabète par dénutrition ; tandis que l'autre jumelle grandit, la malade reste petite et maigre. On lui fait un traitement insulinique. Elle engraisse, son sucre diminue, mais si elle s'équilibre, elle reste plus petite que sa jumelle.

A 18 ans, il s'est produit un phénomène inverse : la jumelle, qui n'avait pas de diabète et était sensiblement plus grande que sa sœur, se mit à ne plus manger, à avoir les petits troubles nerveux digestifs de son âge, sans importance, elle maigrit. Au contraire, la malade, en traitement insulinique, a continué à engraisser et a présenté, esquissé, le phénomène signalé par Rathery : *l'obésité insulinique*, c'est-à-dire un engraissement anormal. Cette jeune diabétique maigre était grasse, tandis que sa sœur non diabétique était maigre, la pathologie d'abord et la thérapeutique ensuite, avaient renversé l'aspect des deux sœurs que la nature avait faites bien semblables. Il y a quelques mois, cette petite diabétique a succombé à une intoxication acide insulino-résistante.

Le traitement par l'insuline est très important, car sans insuline, la mort survient deux ou trois ans après l'établissement du diabète.

Le diabète infantile est en effet *très grave*. Ces malades meurent très rapidement de dénutrition, d'amaigrissement, d'infections, de tuberculose, ou même de gangrènes des extrémités, par suite de leur hyperglycémie, et c'est grâce à l'insuline seule qu'on peut les conserver en état de santé suffisante.

Faut-il conclure de toutes ces constatations que ***le diabète gras*** de l'adulte, le diabète courant, soit un diabète insulinique ? Ce serait un fait bien discutable. On connaît mal la pathogénie du diabète gras, mais on sait, chez ces malades, corriger facilement la glycosurie et la glycémie par le régime. Le gros diabétique fait du sucre avec son sucre et ses hydrates de carbone, il n'en fait pas avec ses protides, ni avec ses graisses. C'est donc un diabétique différent de celui que nous venons d'étudier, ce n'est pas un diabétique véritablement pancréatique mais un diabétique tissulaire, constitutionnel. L'insuline n'est ni nécessaire ni utile dans son traitement.

Le *coma diabétique* apparaît comme complication du diabète hypo-insulinique : c'est une complication très spéciale, toxique, due à l'importance du syndrome d'acidose. Les sujets font un coma avec diminution de la tension oculaire, avec respiration caractéristique, suspi-

rieuse qui est décrite sous le nom de respiration de Kussmaul, associée à de la déshydratation et une chute de tension artérielle.

Les lésions du pancréas devraient, après cette description, paraître très simples : le diabète pancréatique comporte une lésion du pancréas et le diabète gras n'en présente pas. En vérité, ce schéma est inexact.

Si l'on fait des études anatomiques des diabètes pancréatiques, on s'aperçoit tout d'abord qu'il existe des *lésions du pancréas sans diabète*, et le fait n'est pas rare ; par contre, on constate des diabètes maigres nettement pancréatiques par leurs syndromes anatomiques et cliniques, et dans lesquels il n'existe *pas de lésions du pancréas.*

Mais ce n'est pas une raison pour admettre qu'il n'existe pas de *troubles* du pancréas ; nous ne voyons que les lésions ; or, les études d'endocrinologie ont montré qu'à côté des lésions, il y avait les troubles fonctionnels et que les fonctions peuvent être déficientes avec un organe à peu près normal en apparence. Un îlot de Langerhans peut mal sécréter son insuline, en conservant un aspect normal sur les coupes, si bien que l'on arrive à cette conclusion de Chabrol, M. Labbé et Rathery : *il n'y a pas de rapports étroits entre le syndrome du diabète maigre et la lésion pancréatique.*

Lorsque l'îlot de Langerhans est insuffisant avec un aspect normal, le syndrome d'hypo-insulinisme est un syndrome fonctionnel plus que lésionnel ; mais on peut observer d'autres troubles qui interviendront dans les diabètes, ce sont les troubles causés par les glandes antagonistes. Il est possible que la surrénale, l'hypophyse, le corps thyroïde, puissent intervenir dans le déterminisme de certains diabètes. On sait que, dans la maladie de Basedow, les glycémies provoquées se rapprochent entièrement des courbes de celles du diabète.

On connait, d'autre part, les diabètes hypophysotubériens.

B. *Syndrome hypoglycémique par hyperinsulinisme.*

Et j'arrive au sujet le plus intéressant, parce que le moins classique, à l'étude des syndromes d'hyperinsulinisme.

L'hyperinsulinisme est le syndrome dû à l'hypersécrétion d'insuline par le pancréas. Les observations rapportées ne sont pas très nombreuses, mais sont bien intéressantes. Harris, pour la première fois, signale

ce syndrome en 1924, Mayo, en 1926, préconise et pratique des interventions opératoires ; enfin plus récemment sont publiées de très belles observations dont celle de Howland, Campbell, Maltby et Robinson, en 1925, qui observent un syndrome d'hyperinsulinisme et le guérissent par l'intervention chirurgicale.

En quelles circonstances apparaissent ces syndromes ? Sigwald, dans une thèse récente, soutient que l'on observe de l'hyperinsnlinisme :

Dans les *carcinomes* des îlots de Langerhans ;

Dans les *adénomes* du pancréas, et à l'occasion de ces adénomes, on est même allé jusqu'à distinguer les cellules des îlots de Langerhans. On a étudié des cellules α et des cellules β et il existe des adénomes α et des adénomes β. A ce sujet, rappelez-vous des adénomes du lobe antérieur hypophysaire où nous avons les adénomes chromophobes, les adénomes chromophiles acidophiles et les chromophiles basophiles, l'analyse est poussée sur les natures cellulaires.

Il existe encore des *hyperplasies* avec augmentation de volume :

Des *troubles fonctionnels* de ces îlots ;

Et enfin, parmi les causes de ce syndrome, se trouve le thérapeute qui peut produire artificiellement de l'hyperinsulinisme. Les observations récentes de Labbé d'une part, de Rathery de l'autre, ont démontré que le médecin emploie avec l'insuline une substance dangereuse, quand il l'administre avec maladresse.

En quoi consistent ces syndromes ?

Dans le **syndrome courant**, nous observons un début progressif : les malades ont lentement, au début surtout, des sensations de vertige, de fatigue générale, de l'inattention, et présentent de l'amaigrissement. Puis apparaissent deux séries d'accidents : les petites crises et les grandes crises.

La **petite crise** se produit au réveil, lorsque le sujet est à jeun. Il présente un petit syndrome psychique curieux, il devient inconscient, perd notion de ce qui se passe, s'agite et fait des grimaces. Après quelques minutes d'agitation, ce malade est pris de sueurs, de vomissements, de quintes de toux, avec quelquefois une expectoration muqueuse, puis tombe dans un état de torpeur et de stupeur.

Au bout d'un certain temps, le malade peut avoir de **grandes crises**. La grande crise débute par une aura, qui peut être visuelle, diplopie, sensitive, fourmillements ; puis apparaît une grande crise convulsive avec incontinence des urines, des matières, avec morsure de la

langue, ressemblant entièrement à la crise épileptique. Après cette crise, ce malade a des vomissements, une transpiration abondante et tombe dans un sommeil assez court et moins profond que celui du coma épileptique. Puis il reprend connaissance.

Le plus souvent le malade trouve lui-même son traitement et *remarque que, lorsqu'il prend un morceau de pain ou de sucre, ces syndromes disparaissent*. Il attribue ces accidents à la fringale. *Ce rapport du syndrome avec le jeûne, la curabilité par l'alimentation hydro-carbonée*, apportent une signature complète au syndrome des petites crises.

Si le malade est nourri toutes les quatre heures, s'il prend toutes les heures 2 morceaux de sucre, il ne présente plus de crises convulsives : il est apparemment guéri de son syndrome.

En examinant le sang, on voit que la glycémie est normale, après le repas. Le malade peut même présenter, après le repas, de l'hyperglycémie, qui s'élève à 1 gr. 20. Mais *à jeun*, on trouve une hypoglycémie de 0 gr. 40, même chiffre que celui obtenu pour les crises convulsives du lapin, donc hypoglycémie loin du repas, corrigée par l'absorption de sucre, contrastant avec de l'hyperglycémie après les repas.

Ce fait curieux semble bien prouver qu'il ne s'agit pas seulement d'hyperinsulinisme. S'il existait de l'hyperinsulinisme, il ne devrait pas exister de glycémie normale après le repas. Or, votre sujet est équilibré et même présente de l'hyperglycémie après le repas ; *ce ne sont pas des hyperinsulinismes mais des dysinsulinismes* ; ces sujets, sous la sollicitation du repas, font une sécrétion d'insuline réduite et, dès qu'ils sont à jeun, et qu'ils n'ont plus l'appel glycémique, font une hypersécrétion d'insuline. Ils se comportent en sens inverse des animaux reliés par les communications vasculaires des auteurs belges, qui régularisaient leur sécrétion insulinique sous l'appel de l'hyperglycémie. Chez le sujet normal, hyperglycémie égale sécrétion d'insuline, chez le sujet anormal, l'hyperglycémie n'entraîne pas de production considérable d'insuline, mais dès que l'hyperglycémie baisse, l'insuline augmente. *Les sujets sont inversés dans leur équilibre* ; l'ilot de Langerhans est devenu fou et n'est plus capable de fonctionner régulièrement.

Etudions les ***formes cliniques***. Lorsque vous faites de l'***insuline*** à des diabètes maigres, il faut répartir les injections d'insuline, régulièrement dans la journée ; plutôt des petites doses étalées que des grandes doses massives. Vous connaissez les chutes considérables de sucre en quelques minutes sur le lapin, faites donc attention chez

l'homme. Il vous arrive de faire une injection d'insuline à un malade et d'observer après, s'il n'a pas pris de sucre : de l'agitation, des palpitations, une sensation de la fringale, ou bien du délire, de l'extravagance et quelquefois des paralysies transitoires.

Allez plus fort, et vous observerez le *coma insulinique*. Le coma insulinique s'observe chez un diabétique maigre, qui peut aussi faire du coma diabétique, le traitement de ces deux comas est opposé. Le diagnostic doit être fait avec soin.

Le Pr Marcel Labbé publie à ce sujet une très belle observation :

Un jeune homme de 15 ans, atteint de diabète grave depuis deux ans, venait se faire faire, chaque jour, une injection d'insuline. Cette injection était, malgré la défense qu'en avait faite le Pr Labbé, de 50 unités en une fois. Le 18 mai, ayant reçu son injection habituelle, il revient chez lui et se sent mal à l'aise ; son père le trouve allongé, dans un état soporeux qui semble inquiétant. Craignant le coma diabétique, il lui fait aussitôt une injection de 20 unités d'insuline. Un médecin, appelé une heure après, fait une injection intraveineuse de 80 unités d'insuline. A la suite de ces injections massives, le jeune homme tombe dans un état de coma complet. On l'amène à l'hôpital de la Pitié, où l'interne pratique une injection de sérum glucosé hypertonique à 30 %. A peine le malade a-t-il reçu 20 cmc. de cette solution qu'il se réveille, s'assied, réclame à boire ; on lui fait boire un peu de lait sucré ; mais au bout d'un quart d'heure, il retombe dans le coma. Vers la fin de la nuit, on lui fait une injection intrarectale, goutte à goutte, d'eau glycosée, qui ne donne aucun résultat. Le lendemain, le malade est toujours dans le coma ; il est calme, avec une respiration de rythme normal. Aux pieds, le signe de Babinski est en extension très nette des deux côtés.

Voilà un exemple typique de coma hypoglycémique. Il ne faut pas le confondre avec le coma diabétique :

Il est soporeux ; le malade donne l'impression qu'il dort.

Sans aucune dyspnée, avec une respiration calme.

Il présente presque toujours un *signe de Babinski* bilatéral en extension, comme si le malade faisait une lésion de son système nerveux central. Il peut avoir des convulsions.

Vous lui injectez du sucre, il sort de son coma.

Le coma hypoglycémique est donc l'opposé du coma diabétique. On reconnaîtra ce dernier par sa respiration spéciale, dite de Kussmaul,

par l'hypotonie des globes oculaires, par l'absence de signe de Babinski en extension.

Le traitement est inverse.

Le Pr RATHERY, SIGWALD et DEROT ont rapporté une très curieuse observation qui est la reproduction d'une expérience sur la chienne que nous avons étudiée précédemment. Il s'agit d'une diabétique, traitée depuis longtemps par l'insuline; elle fait une grossesse, son diabète s'améliore et des signes d'hyperinsulinisme manifeste apparaissant, il faut diminuer l'insuline.

Au quatrième mois, un coma hyperinsulinique apparaît. Ce désordre provient du fait que l'on emploie des doses trop fortes d'insuline. La glycémie en période de grossesse s'équilibre, comme nous l'avons vu s'équilibrer chez la chienne dépancréatée peut-être par le pancréas du fœtus.

Il est possible aussi que la présence de folliculine, comme le suppose le Pr RATHERY, ait joué un rôle pendant l'évolution de la grossesse. Mais en tout cas, ce fait nous prouve encore qu'au cours du traitement du diabète, il faut être prudent dans l'emploi de l'insuline.

On peut observer :

Des *évolutions rapides et progressives* dans le carcinome de l'îlot de Langerhans ;

Des *évolutions lentes, à reprises*, dans les adénomes, où les malades sont améliorés par des repas toutes les quatre heures et ont des rechutes à l'occasion d'une diète ou d'un voyage.

Enfin, il faut signaler des *formes curables*, dans les troubles fonctionnels, qui ont été admirablement étudiées par HARRIS et CAMMIDGE, en 1924. Dans ces cas, il n'existe pas de lésions importantes et l'hypoglycémie de ces malades par hyperinsulinisme se traduit par de la paresse intellectuelle, des crises épileptiformes, avec des équivalents délirants, visuels, des paralysies des membres inférieurs (GUY LAROCHE, LELOURDY et BUSSIÈRE), des phénomènes d'anxiété, des palpitations, des prostrations et des pertes de connaissance. Syndrome très curieux, mais toujours avec cette *caractéristique* : apparition à jeun et disparition avec l'alimentation hydrocarbonée.

Je passe rapidement sur les formes spéciales dont fait partie la *dyssynergie pluriglandulaire*. On peut observer ce syndrome d'hyperinsulinisme associé avec d'autres syndromes endocriniens. GOUGEROT et PEYRE, en 1925, ont insisté sur l'association d'un syndrome surrénal

avec hypertension et d'un syndrome insulinique. Et depuis la publication de cette observation, deux autres observations ont été rapportées par NIELSEN et EGGLESTON.

On peut constater aussi des syndromes thyro-hypophyso-ovariens, avec aménorrhée, comme manifestation ovarienne, hypoglycémie comme manifestation pancréatique, abaissement du métabolisme basal comme manifestation thyroïdienne, la chute des poils et des phanères comme manifestations hypophysaires.

On peut donc enregistrer l'hyperfonctionnement d'un organe avec l'hypofonctionnement d'un autre. ODIN a même publié une autopsie au cours d'un coma hypoglycémique où l'on avait trouvé de l'atrophie des surrénales, des ovaires, du corps thyroïde, en même temps qu'une hyperplasie pancréatique. A ce sujet, n'oubliez pas que dans les antagonismes endocriniens, le pancréas se trouve seul opposé à la surrénale, au corps thyroïde, à l'hypophyse et aux glandes génitales. La pathologie enregistre donc le même phénomène que la physiologie.

TRAITEMENT

Le traitement découle naturellement de tout ce que nous venons de voir.

Le syndrome d'hypoinsulinisme va entraîner comme conséquence l'application de l'insuline. Quand il est basé sur l'association du syndrome diabétique, du syndrome de dénutrition azotée et du syndrome d'acidose, il appelle l'insuline. S'il n'y a que le syndrome diabétique, il ne faut appliquer que le régime, calculer la tolérance en hydrates de carbone et baser le traitement sur cette tolérance.

Pour les injections d'insuline, vous pouvez vous baser sur ce schéma :

Pour les cas moyens, les cas courants, vous injecterez une unité clinique par kilogramme, une unité clinique par gramme de sucre urinaire.

Pour les cas graves, vous donnerez 3 unités cliniques par kilogramme, 5 unités cliniques par gramme de corps cétonique urinaire.

Vous arrivez à des doses beaucoup plus considérables d'insuline dans le coma : vous injectez jusqu'à 250 unités par jour, par série de 20 unités; par voie intraveineuse, quand le coma est grave, ou par voie intramusculaire ou sous-cutanée, si on dispose d'une marge de temps moins étroite.

Dans l'hyperinsulinisme, il faut diminuer la sécrétion d'insuline, ce qui est difficile, mais on peut la compenser par les régimes, le repas toutes les quatre heures, un repas fortement hydrocarboné et la prise régulière de sucre au moment des malaises.

Si vous avez affaire à un coma hypoglycémique, vous agirez avec l'injection de sérum glucosé isotonique, ou hypertonique.

Pour les fonctionnels, vous n'emploierez que ces traitements.

Pour les grands organiques, adénomes, carcinomes Langerhansiens, il faudra avoir recours à l'intervention chirurgicale, réussie par Howland, Campbell, Malby et Robinson.

Leur observation est classique :

Il s'agit d'une femme de 52 ans, qui commença à présenter des crises spéciales : un malaise général indéfinissable l'avertissait de l'imminence de la crise. Elle se jetait sur son lit et tombait dans un état d'inconscience avec agitation motrice, gesticulant, faisant des grimaces, lançant des ruades, crachotant de grandes quantités de mucus. Après une heure environ, il se produisait une poussée sudorale et un vomissement. La conscience reparaissait et la malade se trouvait rétablie. En deux ans, six crises semblables se reproduisaient.

Le temps passe, il se produit de grandes crises, précédées souvent de diplopie et d'un sentiment d'engourdissement des membres inférieurs. L'agitation motrice s'accompagnait de véritables convulsions, avec écume aux lèvres et incontinence des urines. Le coma était profond, la respiration stertoreuse.

On essaie des traitements, et l'on découvre une méthode thérapeutique en multipliant les repas ; en les enrichissant en hydrates de carbone, on arrive à supprimer les crises. Mais dès qu'on supprimait ces précautions, les crises recommençaient de plus en plus fréquentes.

Une expérience de jeûne, avec dosages répétés de la glycémie, montre que les accidents se produisent au moment où la glycémie tombe à 0,45 ou 0,40 p. 1.000.

Finalement, on prend la décision d'opérer la malade.

On trouve une petite tumeur encapsulée de la grosseur d'une noisette, dans la partie moyenne du corps pancréatique, s'étendant au bord inférieur jusqu'à 5 millimètres de son bord supérieur.

Cet adénome est constitué par un stroma conjonctif, qui enserre des boyaux cellulaires, d'aspect lobulé. Les cellules, par leur groupement habituel autour d'un capillaire, par leurs affinités tinctoriales,

rappellent les cellules des îlots de Langerhans. On enlève la tumeur. Pendant deux semaines, la malade conserve de l'anorexie, des vomissements, mais les crises ont disparu, et elle ne tarde pas à guérir.

Cette notion des adénomes pancréatiques nous rapproche de la pathologie des adénomes parathyroïdiens, thyroïdiens, surrénaux ou hypophysaires. Nous retrouvons cette règle : toutes les glandes vasculaires internes présentent non seulement des troubles fonctionnels en hyperfonctionnement et hypofonctionnement, mais elles peuvent être le siège de formation néoformatrice qui entraîne des syndromes d'hyperexcitation et relèvent du traitement chirurgical. L'avenir seul montrera quelle est l'importance de ce traitement chirurgical.

2° *SYNDROMES ENDOCRINIENS EXTRAPANCRÉATIQUES*

Les glandes endocrines en général peuvent aussi influencer la glycémie, mais jamais avec l'importance et la permanence du pancréas. Nous distinguerons les hyperglycémies et les hypoglycémies.

Les *hyperglycémies* endocriniennes sont rarement permanentes ; elles ne se traduisent que par une élévation et un allongement de la courbe glycémique après repas sucré. C'est le fait par exemple après la suralimentation prolongée ou chez les obèses. Nous avons vu que dans l'insuffisance hépatique l'élévation et l'allongement de la courbe glycémique s'exprimaient par l'augmentation de surface du triangle glycémique de Marcel Labbé.

J'ai déjà signalé l'existence d'un diabète au cours des cirrhoses, mais il y a tout lieu de penser que ce diabète des cirrhoses est un diabète plus pancréatique que hépatique, comme le prouve la coexistence possible de troubles de sécrétion pancréatique.

On a signalé, au cours de l'acromégalie et du gigantisme, des diabètes que l'on a attribués à un trouble de glyco-régulation hypophysaire. Ce diabète peut résulter d'origines complexes : hyperpituitarisme agissant sur la fonction glycogénique, altération nerveuse des centres de l'hypothalamus, comme l'admirent Camus et Roussy, vrai diabète tubérien.

J'ai observé, avec H.-R. Olivier, de l'hyperglycémie passagère avec glycosurie au cours d'une hypertension paroxystique d'origine médullo-surrénale qui disparut après capsulectomie.

Carnot a publié l'observation d'un diabète que l'opothérapie ovarienne a influencé et chez lequel on pouvait supposer une origine génitale et Rathery a aussi invoqué l'influence hypoglycémiante possible de la folliculine.

Durant la grossesse, M. Labbé et Mouzaffer-Chevki insistent sur l'existence de véritables hyperglycémies sans gravité, qui peuvent dans certaines circonstances se compliquer de véritables diabètes avec polyurie, polydipsie, glycosurie, fatigue et amaigrissement.

On observe souvent des troubles de la régulation glycémique dans les maladies infectieuses aiguës ou plus souvent dans leur convalescence.

Enfin récemment on a admis des glycosuries d'origine nerveuse pouvant avoir pour origine une excitation anormale du grand sympathique agissant par hypersécrétion d'adrénaline et inhibition de l'insuline.

Beaucoup d'auteurs ont soutenu que les diabètes réfractaires à l'insuline étaient des diabètes extra-insulaires (Umber et Rosenberg). Marcel Labbé critique cette manière de voir et la discute. L'épreuve de l'insuline ne suffit pas pour caractériser un diabète. Ces diabètes extra-insulaires ne seraient que des états paradiabétiques, dus à des troubles glyco-régulateurs d'origine hépatique, thyroïdienne, surrénale, hypophysaire ou encore nerveuse. L'insuline, en effet, quoiqu'elle puisse en abaisser la glycémie, ne peut les guérir.

Ces états paradiabétiques ont une grande importance. Il faut les dépister en s'aidant de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose et aussi par l'épreuve d'hypoglycémie insulinique. D'ailleurs ces états paradiabétiques peuvent préparer un véritable diabète et parfois en constituer de véritables préludes. Ces notions montrent que le rôle des troubles endocriniens, dans les états diabétiques autant que dans les états paradiabétiques, peut être d'une remarquable complexité et que l'époque n'est pas encore venue où il sera possible de faire la part définitive de chacun des facteurs déterminants.

Les *hypoglycémies* s'opposent de la même façon aux hyperglycémies endocriniennes. Certes, il peut exister une hypoglycémie alimentaire sous l'effet d'une carence alimentaire en hydrates de carbone ou de troubles digestifs comme une sténose gastrique ou une diarrhée particulièrement massive. Il existe aussi des hypoglycémies par abaissement du seuil rénal dans le diabète rénal, de même, il existe des hypoglycémies dans l'effort musculaire, mais ces faits sont relativement rares.

Plus fréquents sont les *hypoglycémies des hépatiques*. Marañon et

Cammidge observent de l'hypoglycémie dans l'obstruction du cholédoque. Elle semble plus rare dans les cirrhoses, où au contraire Chauffard, Brodin et Zizine avaient signalé une hyperglycémie d'ailleurs inconstante. Par contre, l'hypoglycémie est fréquente, l'atrophie jaune aiguë primitive, dans l'hépatite toxique phosphorée ou chloroformique, dans l'ictère grave arséno-benzolique et dans certaines tumeurs du foie. Mais ces hypoglycémies sont fragmentaires et inconstantes.

Dans les *insuffisances surrénales*, l'hypoglycémie est fréquente. Dans la maladie d'Addison, Achard et Thiers dosent 0,60 ; M. Labbé de 0,63 à 0,71. Un carcinome de la capsule surrénale d'Anderson s'accompagne de crises d'hypoglycémie rebelles, croissantes et mortelles. Dans la tuberculose pulmonaire avec insuffisance surrénale, mêmes hypoglycémies importantes. Lereboullet, P.-L. Marie, Leprat et Pierrot observent une glycémie de 0,45 et 0,80 dans un syndrome secondaire de la diphtérie. Toutes les insuffisances surrénales aiguës ou chroniques présentent des troubles du même ordre et il en découle une conclusion pratique, la nécessité d'administrer de fortes doses de sucre à ces malades.

Dans les *insuffisances hypophysaires*, Cushing avait, pour un adénome antérieur de l'hypophyse, observé une hypoglycémie. De Martel, Oberling et Guillaume constatent plusieurs fois cette hypoglycémie dans un adénome de l'hypophyse. C'est le fait en particulier pour les syndromes adiposo-génitaux (G. Guillain et J. Decourt).

Dans les *insuffisances thyroïdiennes*, Sigwald observe 0,64 de glycémie pour un métabolisme de 34 %. Après une thyroïdectomie, on peut voir apparaître cette même hypoglycémie (Holman).

De même Pribram rapporte une hypoglycémie au cours d'une insuffisance parathyroïdienne, avec tétanie consécutive à une intervention chirurgicale, et Zondek signale l'hypoglycémie dans certains états thymolymphatiques.

Et le nombre de ces hypoglycémies pourrait être multiplié à l'infini. Je n'insisterai ni sur leur nombre ni sur leurs modalités. Il suffit d'enregistrer le fait.

Mais qu'il s'agisse d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie endocrinienne, le traitement doit être orienté suivant la nature du trouble causal. C'est le traitement de la glande déficiente qu'il faut instituer et établir la diète ou l'administration d'hydrates de carbone suivant les résultats que l'on désire obtenir.

* * *

Et maintenant, dans une vue d'ensemble, envisageons les expressions cliniques des troubles de régulation glycémique d'origine endocrinienne. Nous voyons s'opposer aux troubles pancréatiques solidement établis, les troubles extrapancréatiques, moins constants et moins réguliers. Les premiers s'expriment par des syndromes cliniques et des symptômes chimiques, tandis que les seconds n'ont qu'une manifestation chimique sans symptomatologie constante. C'est que le pancréas dans la régulation glycémique occupe la place première et prépondérante, tandis que les autres glandes endocrines ne viennent qu'en seconde place et d'une façon accessoire. Comme, pour toutes les fonctions, il y a une fonction primordiale et des compensations secondaires antagonistes ou compensatrices.

CHAPITRE IX

LES GLYCOSURIES

Les glycosuries sont la conséquence régulière des hyperglycémies ; elles ont une très grande importance clinique, et pour en saisir les raisons le médecin ne doit pas ignorer les acquisitions de la physiologie et de l'expérimentation.

C'est encore à Claude Bernard que l'on doit la découverte du déterminisme expérimental des glycosuries : l'expérience classique de Claude Bernard consiste dans la piqûre du plancher du quatrième ventricule du lapin qui entraîne tantôt de la glycosurie et tantôt l'absence de glycosurie. Sur de tels résultats, Claude Bernard cherche à comprendre les causes de cette variation et son esprit intuitif et génial ne tarde pas à en découvrir la cause : la glycosurie n'apparaît que lorsque la glycémie s'est élevée à 3 ou 4 grammes ‰. Cette découverte fixée par l'expérimentation, Claude Bernard se procure des urines et du sang de diabétiques et remarque, ce qui sera confirmé plus tard, que la glycosurie peut exister chez l'homme, sans qu'il y ait forcément d'hyperglycémie.

Cette découverte de C. Bernard, probablement assise sur des erreurs d'analyse, sera comprise ultérieurement grâce aux travaux d'Ambard sur la notion de seuil rénal.

On appelle seuil en physiologie rénale, le taux qu'une substance en circulation sanguine doit atteindre pour qu'elle apparaisse dans les urines. Vous savez que l'urée n'a pas de seuil puisque pour une quantité d'urée de 30, 40 ou 50 cgr. par litre, il existe toujours une sécrétion uréique urinaire. Mais pour certaines substances, on peut réduire le taux sanguin jusqu'à disparition de l'élimination urinaire, et le fait est net pour le glucose.

Normalement on pourrait croire que le seuil constant serait d'un gramme, puisqu'avec une glycémie normale d'un gramme, il n'y a pas

de glycosurie ; mais pour affirmer la hauteur d'un seuil, il faut élever la quantité de sucre sanguin jusqu'à ce que le sucre apparaisse dans les urines, et c'est ainsi que l'on arrive à 1 gr. 60 ou 1 gr. 80. Ce seuil dépassé, il apparaît de la glycosurie, et, si l'on descend au-dessous du seuil, la glycosurie disparaît. Cette notion de seuil est surtout due aux travaux d'Ambard et Chabanier ; mais il ne faut pas considérer un seuil comme une donnée constante, le seuil est mobile. Il s'élève, il s'abaisse suivant les cas, semblant prouver ou une diminution ou une augmentation de la résistance rénale à la traversée du sucre.

Il est cependant exact, dans certains cas, que les excès sur le seuil dirigent ou règlent l'étendue de la glycosurie : lorsque la glycémie est à 3 gr., la glycosurie pour un seuil de 1 gr. 60 est plus marquée que lorsque la glycémie est à 2 gr. Il en résulterait que la glycosurie serait en somme le phénomène de décharge chargé d'éliminer le surplus de sucre en circulation au-dessus d'une zone tolérable pour l'organisme.

La notion du seuil rénal s'appuie sur l'intervention unique de la fonction rénale, et c'est le reproche général qu'on peut lui adresser. La traversée des sucres, vous l'avez vu, ne fait pas intervenir seulement la traversée rénale, mais d'autres traversées, tissulaire, hépatique ; il y a des notions importantes comme celle de débit et, toutes ces étapes de la traversée glycémique jouent certainement un rôle dans la possibilité des débordements sur le seuil. Mais nous conserverons néanmoins pour le schéma cette notion de seuil, avec le correctif que le seuil peut être mobile et variable, dans la même journée et pour un même individu.

GLYCOSURIES EXPÉRIMENTALES

Les glycosuries expérimentales se divisent en glycosuries à seuil bas ou glycémie basse, et glycosurie à seuil haut ou glycémie haute.

Les glycosuries à seuil bas sont représentées par des glycosuries très intéressantes, dont surtout la *glycosurie phloridzique*.

Celle-ci est le type par excellence de glycosurie par abaissement de seuil. Elle a été décrite par Von Mering, puis étudiée par beaucoup d'auteurs ; dans ces dernières années je signalerai les recherches, en particulier, du Pr Rathery. Pour l'obtenir, il faut injecter par voie sous-cutanée chez le chien 1 cgr. et chez l'homme 0,5 cgr. de phlorid-

zine par kg. ; après cette injection, le chien urine du sucre à la concentration de 10 à 100 gr. par litre environ et l'homme 40 à 50 gr. par litre. Cette glycosurie s'accompagne d'une augmentation du volume des urines et de l'excrétion azotée déjà signalée par Lépine. Apres 7 à 8 heures, la glycosurie phloridzique s'efface et disparaît.

Pendant son évolution, jamais d'hyperglycémie et il arrive même souvent que l'on constate une hypoglycémie ; au lieu de 90 cgr. par litre, on tombe à 80 ou même à 60, comme si le sucre uriné était emprunté à une glycémie normale.

On peut expérimentalement freiner cette glycosurie phloridzique par l'acide glutamique en injections, par exemple comme l'a montré Blum ; mais, pour Rathery, cette action freinatrice vient de ce que la glutamine provoque des lésions rénales, qui se traduisent par de l'albuminurie ou par de l'oligurie. L'administration de corps thyroïde, de parathyroïde, de substances hépatiques par voie intraveineuse, la cantharide, l'aloïne et les chromates, arrivent à agir de la même façon : il semble que l'on freine la glycosurie phloridzique en lésant le rein ou d'une façon générale en altérant les réactions organiques.

On a pu admettre que cette glycosurie phloridzique rappelait dans une certaine mesure les glycosuries nerveuses obtenues par C. Bernard : il n'en est rien et voici deux expériences qui le prouvent :

1° Si nous supprimons l'innervation du rein, la glycosurie phloridzique persiste ;

2° Dans une autre expérience, Zunz (de Bruxelles) abouche les deux uretères d'un chien à la peau et injecte de la phloridzine dans l'artère rénale d'un côté : il sort du sucre par le rein injecté et il n'en sort pas par l'autre rein ; donc, la substance agit directement dans le rein même, sans intervention nécessaire du système nerveux.

Comment se fait cette traversée du sucre dans le rein ? Ou bien nous serons classiques et nous admettrons que, dans le tube contourné au moment de l'injection de phloridzine, la cellule hyperactive emprunte au sang circulant du glucose qu'elle élimine en excès, ou bien, en empruntant la conception de Cushny, nous admettrons qu'il s'agit d'un trouble d'absorption dans le tube contourné, qui, contrairement à l'état normal, ne retire pas la totalité du sucre sécrété. Dans le premier cas, il y a hyperfonction de sécrétion, dans le second, hypofonction d'absorption. Pour être simple et mieux comprendre les faits, soyons classiques et admettons que le tube contourné hyperfonctionne en

prenant en excès du glucose à la circulation et en l'éliminant dans l'urine.

Il existe *d'autres glycosuries*, qui se produisent de la même façon avec des seuils bas, des *glycosuries sans glycémie* : Bock et Hoffman injectent par voie veineuse à des lapins de grandes quantités de solution saline et en même temps que l'animal hypersécrète de l'eau, on observe une glycosurie. Si nous lésons le rein d'une façon légère à l'aide des nitrates, acétates de soude, de mercure, de chrome, de cantharidine, nous pouvons aussi provoquer une glycosurie sans hyperglycémie et le fait est curieux à ce point de vue que certaines substances comme le chrome et la cantharidine peuvent à la fois freiner la glycosurie phloridzique et produire une glycosurie analogue, suivant l'importance de la dose toxique employée.

Les glycosuries à seuil haut. — Si les notions précédentes sont nouvelles actuellement, les glycémies à seuil haut sont au contraire très connues : ce sont les glycosuries que nous avons étudiées à l'occasion des hyperglycémies. Elles peuvent provenir :

D'une *augmentation d'apport*, hyperalimentation sucrée ;

De troubles de *fixation* hépatique, de dégénérescence hépatique provoquée par le phosphore ou le chloroforme ;

D'*absorption* de grandes quantités de glucose déterminant une glycosurie ;

De troubles de *transformation* dans les tissus, dus à une fonction endocrine :

Pancréas, la pancréatectomie totale déterminant un syndrome de diabète avec dénutrition, qui évolue toujours d'une façon massive ;

Rate, glycémie de la splénectomie ;

Surrénale, glycosurie des injections d'adrénaline ;

Corps thyroïde, glycosuries thyroxiniques ;

L'hypophyse, diabète hypophysaire expérimental.

Enfin il existe les glycosuries nerveuses provenant soit d'une piqûre du bulbe (expérience de Claude Bernard), avec une élévation de l'hyperglycémie au-dessus de 3 et 4 gr., soit d'une lésion de l'hypothalamus ou du tuber cinereum.

Dans ces cas, la glycosurie n'est que la conséquence régulière de l'hyperglycémie. Mais au point de vue expérimental, on établit cette notion de la variabilité du seuil et on observe des hyperglycémies non proportionnées au taux des glycosuries.

Il est constant d'observer, avec Chabanier, qu'en dépassant le taux de glycémie de 1 gr. 60 apparaît une glycosurie très légère ; nous passons à 1 gr. 60, 70, 80, 90 et nous observons toujours une glycosurie légère et il n'y a aucune proportionnalité entre la glycosurie provoquée et l'élévation entre 1 gr. 50 et 2 gr. ; mais dès que nous dépassons 2 gr., 2 gr. 50, immédiatement la glycosurie augmente et paraît presque proportionnelle, en réalité elle ne l'est jamais, même chez un même animal. Ainsi il peut uriner, un jour, pour 3 gr. de glycémie, 60 gr. de sucre, le lendemain il peut avoir 2 gr. 60 de glycémie, et uriner cependant plus de glucose, par exemple 80 gr. ; la proportionnalité régulière entre l'élévation de l'échelle glycémique et l'élimination urinaire n'existe pas.

Mais ce qu'on peut voir chez l'animal, c'est que l'apparition d'une hyperglycémie persistante abaisse lentement le seuil : soit un animal, dont le seuil est à 1 gr. 50, sa glycosurie apparaît à partir de 1 gr. 50. Si nous montons la glycémie à 3 gr., la glycosurie augmente considérablement, mais, si ensuite nous abaissons progressivement la glycémie, nous observerons que le seuil est descendu à 1 gr. 20 : nous avons perdu du dynamisme fonctionnel durant l'expérience. Ces notions sont très importantes à fixer pour le traitement des diabétiques, car elles permettent d'établir, sur une base assez solide, les mesures à prendre pour le traitement ; il n'est pas inoffensif de laisser un diabétique uriner de grandes quantités de sucre, car on arrive toujours à baisser le seuil et à augmenter automatiquement sa sécrétion de sucre.

LES GLYCOSURIES EN CLINIQUE

Dans ces glycosuries, nous allons retrouver toutes les notions que nous venons d'étudier en expérimentation.

Les urines des glycosuriques ont un caractère commun, c'est leur *abondance*, et je vous ai déjà signalé leurs fortes *densités*. La présence de sucre est facile à constater ; vous en connaissez la réaction à la liqueur de Fehling ; le sucre urinaire est un sucre dextrogyre, très facile à étudier au polarimètre.

Vous devez connaître les fausses réductions : certaines urines réduisent la liqueur de Fehling, en donnant, non pas le précipité rouge

d'oxydule de cuivre, mais des colorations jaunes, jaune rouge sans précipitation, il s'agit alors de créatinine, des colorations blanchâtres, il s'agit alors d'acide urique.

Dans certains cas, il est nécessaire de faire appel au chimiste qui peut employer alors le réactif de Nylander, ou plus simplement rendre plus exacte la réaction par la défécation à l'acétate de plomb.

Les glycosuries passagères peuvent appartenir aux deux groupes de glycosuries à seuil bas et de glycosuries à seuil haut, mais généralement la glycosurie passagère est une glycosurie avec glycémie haute et passagère. Je vous ai signalé que lorsqu'on fait absorber à un sujet normal 50 gr. de glucose, son hyperglycémie part de 1 gr. pour s'élever après 1 heure à 1 gr. 36 ou 40 ; il ne se produit pas de glycosurie dans ces cas, puisque cette hyperglycémie n'atteint pas le seuil et dans les 2 heures qui suivent la glycémie tombe de façon à décrire ce que l'on a appelé le triangle glycémique de M. Labbé.

A la suite des bons repas, comportant de grandes quantités de sucre, ou à la suite d'absorption d'hydrates de carbone, on peut observer des glycosuries même chez les sujets normaux, et certains sujets présentent de la glycosurie avec une glycémie, qui peut monter à 1 gr. 60 ou 80. On constate le même phénomène dans les maladies infectieuses, dans certaines intoxications même légères comme l'anesthésie chirurgicale, dans quelques maladies nerveuses, comme celle de Basedow, dans certains troubles endocriniens, comme les surrénaux en période d'hypertension paroxystique. Enfin, on utilise comme procédé d'exploration hépatique la glycosurie provoquée, glycosurie alimentaire de Colrat, qui a découlé des travaux de Claude Bernard sur la ligature incomplète de la veine porte: on donne à un malade 50 gr. de glucose avec 200 gr. d'eau et on recherche l'apparition du sucre dans les urines ; si le sujet est un hépatique, il laisse passer son sucre ; si au contraire il a une fonction normale, il arrête le glucose et ne présente pas de glycosurie.

Nous avons vu que cette glycosurie alimentaire, qui avait servi longtemps comme moyen d'exploration hépatique, est discutable, étant donné que le glucose est transformé en grande partie dans les tissus, comme Achard et Desbouis l'ont démontré, et qu'il vaut mieux utiliser dans des expériences de même nature le galactose, seulement arrêté dans le foie, et pas arrêté dans la traversée tissulaire ni rénale.

Il existe des sujets qui présentent, à la suite du repas, de la glycosurie postprandiale, c'est une forme de diabète fruste. Cette glycosurie persiste pendant 5, 6 ans, puis devient permanente : ces sujets commencent donc leur diabète par une période de glycosurie alimentaire.

Chez les hépatiques, la glycosurie alimentaire postprandiale est un signe d'insuffisance hépatique, mais aussi il existe des diabètes chez les cirrhotiques, soit un diabète normal, soit un diabète pancréatique. Il semble que les deux syndromes, insuffisance hépatique et diabète, se lient mal, car les sujets, qui présentent le plus de glycosurie alimentaire, sont justement ceux qui ne font jamais de diabète, et ceux qui font du diabète dans les cirrhoses ne le font que lorsqu'ils sont guéris de leur ascite, à une époque où l'insuffisance hépatique est améliorée. Il y a là un phénomène assez paradoxal, qui prouve que le diabète des cirrhoses n'est pas seulement la conséquence d'une altération hépatique.

Les glycosuries permanentes. — Parmi les glycosuries permanentes, nous devons étudier en premier lieu la glycosurie à glycémie normale ou basse, c'est-à-dire le diabète rénal.

Le ***diabète rénal*** est le pendant de la glycosurie phloridzique du chien. Il a été découvert par mon maître le Pr Lépine en 1895 et ultérieurement par Klemperer en 1896. Les auteurs allemands l'ont décrit aussi sous le nom de diabète innocent de Salmon et il est surtout connu en France sous le nom de diabète rénal. L'école du Pr Labbé d'une part, celle du Pr Rathery d'autre part, ont analysé le phénomène avec beaucoup de soins, et les travaux de l'école de Labbé ont été réunis dans la thèse récente de L. Goldberg en 1933.

C'est un diabète mal connu, que l'on ignore le plus souvent, d'un pronostic favorable et dont le traitement est tout différent de celui du diabète. Cette maladie se rencontre dans certaines familles et peut être héréditaire : quelquefois les parents ont présenté quelques vagues accidents hépatiques ou rénaux, ce sont des rhumatisants, des obèses, ou des arthritiques ; les enfants se développent très bien, présentent quelques troubles intestinaux sur lesquels Mariano Castex a insisté, des angines, des traumatismes et des chutes.

Mais le fait curieux est que ces accidents se produisent chez des sujets jeunes et beaucoup plus souvent chez les petites filles ou les jeunes

femmes que chez les garçons ou les hommes, et GOLDBERG réunit, sur 11 observations, 8 observations de femmes.

Au point de vue clinique, la glycosurie est toujours modérée, de 5 à 15 gr. ou 20 gr., par 24 heures, mais il y a toujours réduction de la liqueur de Fehling. Elle est :

permanente ;

d'intensité variable suivant les jours ;

non influencée par le régime ;

par les hydrates de carbone, comme le montre ce tableau de ALLAN F. WANZANT :

HYDRATES DE CARBONE DE L'ALIMENTATION.	GLYCOSURIE.
120	2,55
120	3,76
120	—
120	0,62
200	0,11
200	0,22
200	0,50
300	0
400	0
500	0,18

Vous saisissez la différence, qui oppose ce diabète rénal et l'autre diabète, dont l'élimination urinaire est à peu près proportionnelle à la glycémie.

On fait de l'insuline à ces malades, et on constate qu'ils ont des réactions d'hypoglycémie, du vertige, mais sans diminution de la glycosurie ; on prescrit un régime sans hydrates de carbone, il fait tomber légèrement la glycosurie mais jamais complètement ; survienne une émotion, un petit accident, la glycosurie reprend. Ce diabète est bien un diabète décourageant au point de vue thérapeutique, mais sans accidents graves.

LABBÉ, VIOLLE et NEPVEUX constatent que le dosage décèle plus de sucre que le polarimètre, semblant prouver qu'il n'y a peut-être pas que du glucose, mais d'autres substances réductrices.

La glycémie est normale ou inférieure à la normale ; on constate souvent 80 cgr., ou 70, c'est un diabète à seuil bas.

M. LABBÉ classe ainsi un certain nombre de cas de diabetes rénaux :

1 gr. 20 à 1 gr. 30 :	2 cas
1 gr. 10 à 1 gr. 20 :	2 cas
0 gr. 90 à 1 gr. :	4 cas
0 gr. 80 à 0,90 :	2 cas
0 gr. 70 à 0,80 :	3 cas
0 gr. 50 à 0,60 :	1 cas.

J'observe actuellement un malade très nerveux, impressionnable, qui présente un diabète rénal avec les caractères suivants :

	Glycosurie par 24 h. :	Glycémie par litre :
26-10-33	1,50	0,88
30-11-33 après un régime hyposucré	6,58	0,83
23-1-34 sans régime	5,75	0,87

Si, à ces sujets, nous faisons absorber du sucre, nous produisons une *hyperglycémie provoquée* qui, contrairement à ce qui se passe dans le diabète, où le triangle glycémique s'élève et s'étend, se montre toujours légère et transitoire. Ces sujets ont un métabolisme organique normal et même parfait du glucose ; il n'y a en somme que le rein qui est malade et la glycosurie apparaît toujours avec des taux de glycémie très basse. Le rein, comme dans la glycosurie phloridzique, est « percé » pour le glucose.

Vous comprenez donc que ce diabète rénal n'est pas un diabète, mais une affection rénale, son pronostic est tout différent : c'est une maladie bénigne qui guérit sans difficulté ; dans quelques cas très rares sur lesquels ont insisté les auteurs allemands et que nient beaucoup d'auteurs français, on peut observer la transformation en diabète vrai. Certaines observations de Von Noorden et Umber, de Rathery et Julien Marie en particulier le prouvent, mais ces cas sont très rares.

Les ***formes cliniques*** du diabète rénal sont nombreuses. Ce diabète rénal peut *s'associer* :

A des *néphrites*, rarement, car en général la néphrite élève le seuil ;

A des troubles hépatiques très fréquents pour M. Labbé ;

A de l'acétonurie qui s'explique d'autant plus que les sujets peuvent être hypoglycémiques.

Dans certaines formes *complexes*, on peut voir le diabète rénal s'associer avec des troubles hépatiques, rénaux, et avec de l'acidose.

En dernier lieu, il y a un diabète rénal qu'il faut connaitre, le *diabète rénal gravidique* : en période de grossesse, on observe chez 20 % des femmes enceintes de la glycosurie rénale (Louvet) : dans 80 % de ces glycosuries gravidiques, le seuil est inférieur à 0,80 ou 0,90 M. Labbé). Cette glycosurie gravidique sans hyperglycémie peut s'expliquer par la notion d'une hypocalcémie gravidique, comme l'a montré Cammidge, attribuable à une petite insuffisance parathyroïdienne.

Comment expliquer ce diabète ? On en a donné deux interprétations : la théorie rénale et la théorie extrarénale.

Les *théories rénales* ont pour elles une grande partie de la part expérimentale : le diabète rénal est un diabète à « rein percé » pour le glucose, pour employer l'expression de Bard pour les néphrites albumineuses ; c'est l'interprétation de Naunyn, ou c'est un diabète fonctionnel suivant l'interprétation de Frank. Pour Cushny, le diabète rénal est dû à l'absence de réabsorption du sucre par le tube contourné. Dans le premier cas, il s'agit d'un hyperfonctionnement de sécrétion ; dans l'autre cas, d'un hypo-fonctionnement de réabsorption.

Les *théories extrarénales* peuvent faire intervenir le système nerveux, mais nous avons vu, à propos du diabète phloridzique, que le système nerveux n'intervenait pas ; Mariano Castex parle de toxémie d'origine intestinale et Cammidge d'un déficit en calcium. La notion du déficit en calcium aboutit à une notion thérapeutique intéressante, qui serait la nécessité de calcifier ces malades, et Labbé a obtenu des améliorations par la calcithérapie, quoique la calcémie de ces malades soit à peu près normale.

Les **glycosuries à hyperglycémie** sont très connues, nous n'insisterons pas sur elles ; dans ce cas, le seuil est de 1 gr. 70 à 1 gr. 80 et on observe toujours une *absence de souplesse du seuil d'autant plus marquée que le diabète est plus grave* et ce sont tous les caractères de la glycosurie diabétique avec réaction d'hyperglycémie provoquée positive.

Si, à un diabétique, on donne 50 gr de glucose, on constate que sa glycémie s'élève beaucoup plus proportionnellement, en tenant compte de la hauteur du niveau constant, que chez le sujet normal, et cette hyperglycémie se prolonge beaucoup plus longtemps. Ce caractère prouve que la glycosurie du diabétique est une glycosurie par surcroît.

Les urines des diabétiques par dénutrition s'accompagnent d'hypera-

zoturie, d'acétonurie, avec présence d'acide β-oxybutyrique, d'acide diacétique et d'ammoniurie.

Dans les urines des diabètes ordinaires, il existe bien une hyperazoturie variable, mais pas d'acidose et pas d'ammoniurie : les deux urines des deux diabètes s'opposent comme la glycosurie de l'animal dépancréaté s'opposait aux glycosuries d'origine alimentaire.

On peut observer chez les malades atteints de diabète ordinaire une *variabilité de seuil par le régime*, et c'est une base de l'expérimentation thérapeutique chez l'homme. M. Labbé rapporte l'observation suivante :

M[me] Franc... présentait, avec un régime de 322 gr. d'hydrates de carbone, une glycosurie de 300 gr. On réduisit alors progressivement son régime à 237 gr., puis à 137 gr., à 117 gr., à 110 gr., à 97 gr. et 51 gr. d'hydrates de carbone et l'on vit la polyurie et la glycosurie diminuer parallèlement, si bien que, un peu plus de 2 mois après le début du traitement, la glycosurie avait complètement cessé ; la soif et les autres symptômes diabétiques avaient aussi disparu.

La ration d'hydrocarbonés fut alors portée à 95 gr., puis à 140 gr., à 184 gr. et à 225 gr., sans que la glycosurie cessât d'être pratiquement nulle.

La « tolérance » de cette observation, qui était de 22 gr. au début, a donc pu être amenée par la seule réduction hydrocarbonée à 225 gr.

Si d'autre part on examine ce qu'est devenue la glycémie au cours de l'observation, voici ce qu'on observe. Comme il est de règle lorsqu'on fait passer un grand diabétique d'un régime riche à un régime pauvre en hydrates de carbone, la glycémie s'abaisse d'abord fortement. Mais ensuite, quand on restitue progressivement les hydrates de carbone, la glycémie se relève et d'ordinaire jusqu'au niveau de la glycémie initiale ; mais tandis qu'au début de l'observation une très forte glycosurie coïncidait avec la forte glycémie, à la fin de l'observation, la glycosurie reste absente, en dépit de la réapparition de la forte glycémie.

Autrement dit, le bénéfice du relèvement du seuil obtenu par la restriction prolongée d'hydrates de carbone, peut rester acquis plusieurs jours après la reprise du régime riche en hydrates de carbone.

Ceci montre combien le fait d'abaisser les glycémies peut en quelque sorte augmenter la tolérance du diabète en hydrates de carbone, mais encore faut-il obtenir ce résultat sans une perte trop élevée du poids du diabétique. Toute perte de poids continue indique l'arrêt de la réduction constante et progressive des hydrates de carbone.

L'équilibre doit s'obtenir avec une perte minima de poids.

Il existe une classe de malades qui ne sont pas des diabétiques mais qui s'en rapprochent, ce sont les *paradiabétiques* ; ils présentent de la glycosurie passagère ou alimentaire et quelquefois permanente, mais en général les glycosuries des paradiabètes sont intermittentes, peu abondantes, peu accompagnées d'hyperglycémie, indépendantes du régime alimentaire ; elles se rapprochent donc dans une certaine me-

sure du diabète rénal et c'est en grande partie dans ce groupe que rentre ce que UMBER et ROSENBERG ont étudié sous le nom de diabète extra-insulaire. Ces auteurs, ayant constaté que l'insuline fait tomber la glycémie des diabétiques, observent que, chez certains sujets, l'injection d'insuline ne modifie pas la glycémie et ne change pas la glycosurie, caractère qui nous rapproche un peu du diabète rénal et sur ces bases les auteurs allemands isolent un diabète extra-insulaire qui serait un diabète endocrinien surrénal, thyroïdien, hypophysaire, sans intervention du pancréas. La classification d'UMBER et ROSENBERG n'est pas à l'abri des critiques et M. LABBÉ l'a montré en analysant les propres observations de l'auteur berlinois : sur 9 cas de diabètes intra-insulaires d'UMBER, LABBÉ trouve 5 cas de diabètes frustes et 4 cas de diabètes rénaux. Le diabète extra-insulaire ne semble pas avoir une personnalité biologique, car, pour le caractériser, l'épreuve à l'insuline n'est pas suffisante. Il est en effet nettement démontré que certains diabétiques pancréatiques peuvent être insulino-résistants, sans qu'on puisse nier leur nature, ni leur origine. On ne peut donc pas conclure que l'absence d'abaissement de la glycémie par l'insuline soit un caractère suffisant pour autoriser l'isolement d'une forme clinique de diabète.

TRAITEMENT

Le *diabète ordinaire* avec hyperglycémie devra être distingué des autres diabètes et en particulier du diabète rénal. *Ce que l'on traite dans un diabète, c'est moins la glycosurie que la glycémie*, donc il est absolument nécessaire de connaître la glycémie ; en cas de glycémie haute, la glycosurie des urines apporte des renseignements sur le caractère évolutif du diabète. Si les urines montrent de l'azoturie et la présence des corps cétoniques, on doit recourir à l'insulinothérapie.

Dans les autres diabètes, où les urines ne présentent pas d'ammoniurie et d'hyperacidose, on doit recourir au régime. On calculera la tolérance hydrocarbonée des malades, on surveillera leur poids et on discutera l'opportunité de l'insulinothérapie. Suivant les résultats obtenus, on fera des traitements insuliniques passagers pour éviter les traitements permanents qui ne doivent être employés qu'en présence de dénutrition progressive.

Dans *le diabète rénal*, n'oublions pas que les transformations sont

possibles ; il faut surveiller l'évolution de la glycémie et éviter la restriction hydrocarbonée. On opérera de la façon suivante : alimenter les malades normalement, surveiller l'évolution de leur glycémie, et de leur poids et suivant les résultats obtenus sur la glycémie, on s'oriente oui ou non vers la proscription des substances hydrocarbonées. C'est le sang qui renseigne, ce n'est pas l'urine, tandis que, dans le diabète ordinaire, c'est l'urine, qui dirige souvent votre thérapeutique. Le diagnostic bien établi : pas de restrictions hydrocarbonées et à plus forte raison pas d'insuline. Vous pouvez faire de la calcithérapie, administrer des piqûres de glyconate de calcium ou prescrire le calcium par voie digestive, ou recourir à l'ergostérine irradiée, toutes thérapeutiques générales bonnes ; le diabète rénal doit être traité comme une maladie générale à trouble fonctionnel rénal.

Presque toujours, on le guérit très facilement Quelquefois on observe un fait curieux : la grossesse, qui crée un diabète rénal, peut aussi guérir un diabète rénal.

Ces faits montrent donc l'intérêt qu'il y a à étudier avec soin la glycémie des glycosuriques ; seulement, de cette façon, on peut distinguer du diabète ordinaire, comme du diabète pancréatique, le diabète rénal et, guidés par un diagnostic sûr, on peut le traiter d'une façon plus efficace et avec une connaissance plus précise de l'évolution et des incidents possibles.

CHAPITRE X

METABOLISME DES LIPIDES

Le métabolisme des lipides nous fera étudier deux groupes importants de graisses : les graisses neutres, qui ont la propriété d'être émulsionnables et non solubles, et qui, par conséquent, restent en suspension dans l'eau et les lipoïdes qui, avec des propriétés analogues, se melangent plus facilement aux solutions aqueuses et parmi lesquelles on distingue les lécithines et les cholestérols.

Je commencerai par les grandes lipémies, c'est-à-dire que nous étudierons les troubles physiologiques et pathologiques dus aux altérations du métabolisme des graisses neutres. Les graisses neutres sont au point de vue chimique des éthers triacides de la glycérine. On peut en distinguer schématiquement deux groupes : les graisses qui appartiennent à la série des acides gras saturés, c'est-à-dire des acides dont toutes les valences en carbone sont saturées par des molécules d'hydrogène et qui comprendront en particulier l'acide palmitique et l'acide stéarique ; celles qui appartiennent à la série des acides gras non saturés, qui sont surtout représentés par l'acide oléique. Comme nous avons affaire à des éthers triacides, nous aurons ainsi la tripalmitine, la tristéarine et la trioléine.

EN PHYSIOLOGIE

Transformation digestive.

Lorsque nous absorbons des graisses neutres, elles sont digérées par le suc pancréatique, les lipases pancréatiques, d'une part, et par le suc entéral, d'autre part, qui exerce sur ces graisses neutres à grosses molécules une action de dissociation aboutissant à la libération de glycérine et d'acides gras, ces derniers trouvant dans le milieu intestinal des bases et formant des savons.

Dans cette dissociation, il est utile de rappeler certaines notions physiologiques indispensables : les lipases pancréatiques dissocient les graisses neutres dans certaines conditions ; il faut que la lipase pancréatique soit en présence de bile ou surtout de sels biliaires. Sans sels biliaires, la lipase pancréatique ne dissocie pas ou dissocie mal les graisses neutres et c'est une notion physiologique classique. Dans les ictères par rétention et les ictères communs, le déficit duodénal en sels biliaires explique l'insuffisance d'action de la lipase et point n'est besoin d'invoquer une altération fonctionnelle du pancréas. J'ai montré, en effet, avec mon assistant PHOCAS, qu'il suffit d'ajouter au suc duodénal d'un ictère commun une petite quantité de sels biliaires pour lui faire récupérer sa fonction lipasique. Le déficit en lipases au cours de l'ictère provient du déficit en sels biliaires.

Les graisses dissociées en savons et en glycérine ne vont pas entrer dans l'organisme sous cette forme. En effet, lorsqu'on étudie la digestion d'un animal, après un repas gras, on constate que, dans les chylifères qui sont injectés, on ne trouve presque que des graisses neutres et très peu de savons. On en connaît la raison : l'épithélium intestinal réalise la synthèse des graisses neutres et, prenant dans la cavité intestinale des savons et de la glycérine, en fait de nouveau des graisses neutres qui entrent dans l'organisme ; finalement la digestion intestinale aboutit à la traversée de la cellule intestinale qui a pour but de rendre autogène la graisse primitivement hétérogène.

Les graisses neutres traversent les chylifères et les ganglions lymphatiques du mésentère ; à ce passage, elles trouvent encore des raisons d'arrêt ou de dissociation. POULAIN a décelé autrefois, dans les ganglions lymphatiques du mésentère, des ferments ayant la propriété de dissocier les graisses neutres en glycérine et en acides gras ; autrefois, en étudiant les ferments digestifs des leucocytes, j'ai eu aussi l'occasion d'étudier le rôle lipasique des cellules non granuleuses de l'appareil lymphatique, ganglions, plaques de Peyer, rate ; ces cellules complètent l'action des sucs digestifs, épurent les graisses étérogènes qui auraient échappé à la digestion intestinale. Aussi les graisses épurées sont déversées par le canal thoracique dans le torrent circulatoire ; elles vont prendre alors deux directions : vers les tissus et vers le foie et mettre en jeu deux fonctions, une fonction de fixation et une fonction de consommation.

Fixation dans le foie.

Normalement, dans le lobule hépatique, les graisses se mettent en surcharge, au voisinage de l'espace porte chez le lapin, ou au voisinage du centre du lobule chez le chien, sous la forme de vacuoles graisseuses plus ou moins volumineuses, plus ou moins étendues qui présentent très nettement la réaction des graisses neutres.

Durant la digestion, il se produit une fonction adipopexique; les analyses faites par DROSDORF ont donné les résultats suivants : sang porte : 5,04 ‰ ; sang sus-hépatique : 0.84 ‰; donc pendant la période digestive, le foie fixe une grande partie des graisses neutres. Celles-ci arrivent au foie par la veine porte, car, absorbées par les chylifères, elles passent par la circulation générale, font retour à l'intestin et reviennent au foie par la veine porte et l'artère hépatique.

GILBERT et CARNOT ont injecté dans la veine porte une huile émulsionnée, et quelques jours plus tard, en coupant le foie, ils voient de l'huile exsuder du foie. Celle-ci était restée fixée au niveau du foie sous la forme de graisses neutres On constate histologiquement que la graisse des cellules hépatiques augmente entre la cinquième et la septième heure chez le chien après une alimentation grasse ; on pourrait donc dire que l'adipopexie du foie n'intervient qu'en deuxième ligne puisqu'elle suit un brassage dans la grande circulation.

Il existe une autre fonction au niveau du foie, c'est la fonction *adipogénique* : non seulement le foie est capable de fixer les graisses qui passent, mais il peut en former et il est facile de le constater durant la gestation des animaux ou durant la grossesse de la femme et la lactation ; on observe alors l'augmentation de la charge du foie en graisses. Cette adipogénie a pour but d'assurer les besoins de l'organisme.

Cette graisse peut se former chez des animaux à jeun et PATON constate qu'à mesure que le jeûne progresse, la quantité de graisses augmente ; elle peut s'élever de 2, 12 ‰ à 4, 77 %, il s'est alors réalisé une formation de graisses à l'intérieur du parenchyme hépatique. D'autres expériences de Mlle DEFLANDRE prouvent encore plus nettement cette production de graisse dans le foie : des grenouilles absorbent 10 cmc par jour de sirop de sucre, pendant 10 jours ; après ce temps, leur foie est chargé en graisses, donc le foie peut emmagasiner de la graisse avec une alimentation exempte de graisses ; il n'y a pas adipo-

pexie, mais adipogénie. La plus belle démonstration expérimentale est objectivée par la fabrication du foie gras : pour obtenir un foie gras sur le canard et sur l'oie, on ne donne pas à ces animaux des graisses, mais pendant 20 à 25 jours, 12 litres de graines de maïs cuites, alimentation uniquement composée d'hydrates de carbone, mêlés à de petites quantités de protides et ne contenant que très peu de lipides. Le foie gras est une preuve expérimentale de la formation des graisses aux dépens de substances chimiques qui n'appartiennent pas à la série des lipides.

Fixation tissulaire.

Le foie, ayant emmagasiné les graisses, les livre à la circulation au moment utile et la circulation les porte dans les tissus où elles forment des réserves. On a calculé qu'un individu normal avait des réserves de graisses neutres de 5.000 à 9.000 calories, tandis que la charge de réserve en glycogène n'est que de 3.000 calories ; on peut donc en conclure que l'organisme vit surtout avec ses réserves de graisses. Un animal à jeun consomme du glycogène — et nous arrivons à déglycogéner un foie en 4 ou 6 jours de diète mais dans les muscles, ce sont les réserves de graisses qui sont utilisées d'abord et les réserves de glycides ensuite.

Le foie livre d'abord ses réserves de glycides et ensuite ses réserves de graisses, les tissus livrent d'abord les graisses et ensuite les glycides.

Les graisses dans les tissus peuvent provenir des lipides de circulation, des graisses neutres ou des sucres, des glycides ; le glucose par hydrogénation et déshydratation se transforme dans les tissus en graisses et l'opération chimique est très simple : les chaînes de CHOH se changent en chaînes de CH^2. Pour les protides, le phénomène est le même, mais plus complexe ; on a longuement étudié ce problème de la transformation des protides en graisses et il semble que la transformation se fasse d'abord en glycides, puis ultérieurement en lipides, mais la transformation directe des protides en graisses se comprend difficilement.

Il est aussi possible d'envisager le rôle des graisses dans l'utilisation des protéines ; celle-ci en effet est aidée par la présence des graisses et c'est ce qu'a conclu MAIGNON, d'Alfort, d'expériences très intéressantes.

Normalement donc nous ne pourrons obtenir de graisses en partant des protides qu'en passant par les sucres ; mais une expérience trouble complètement cette manière de voir : prenons un animal, mettons-le à une diète prolongée ; il fait des dégénérescences graisseuses du foie et souvent des tissus ; cet animal n'a pas d'apport de protides, très peu de glycides et pas d'apport en graisses, d'où tire-t-il les graisses de sa dégénérescence graisseuse ? Ce problème troublant de la physiologie et de la pathologie a été de nombreuses fois posé et difficilement résolu ; il semble que les graisses neutres, qui apparaissent dans les cellules en dégénérescence, soient dues à des transformations de substances préformées de la série lipoïdique. Certaines cellules, telles que les cellules hépatiques par exemple, sont considérablement chargées en lipoïdes de la série phosphatique et il semble très possible d'admettre que c'est la transformation de ces phosphatides *in situ* qui crée des graisses neutres ; il y aurait donc à l'origine des graisses neutres de la dégénérescence non pas des protides, mais une transformation de lipoïdes et c'est l'interprétation de la lipophanérose de Munk.

Combustion des graisses.

Les graisses sont des éléments remarquables de combustion : 1 gramme de lipides donne un dégagement de 9 calories, tandis que 1 gramme de glycides ne donne que 4 calories 1.

Dans les graisses, nous aurons à étudier la combustion de deux éléments, les acides gras et la glycérine. La glycérine représente le dixième de la molécule et se décompose facilement en CO^2 et H^2O. Nous verrons plus loin comment se fait la combustion des acides gras.

Mais cette dissociation des graisses en acides gras et en glycérine est un phénomène difficile à comprendre, si l'on n'admet pas l'existence, dans la circulation et dans l'organisme, de ferments capables de désintégrer les graisses. Ces ferments sont les lipases sanguines.

On en trouve aussi dans les leucocytes, — et j'ai dans des travaux d'avant-guerre insisté sur la présence de lipases leucocytaires, — dans les organes lymphatiques et dans les leucocytes de la série non granuleuse.

Dans le sérum, Achard et Clerc, il y a 30 ans, ont déjà étudié les lipases à l'aide de la monobutyrine ; plus récemment Loeper a insisté sur l'importance de la traversée des lipases pancréatiques, parce

qu'on avait admis que ces lipases sériques étaient peut-être des lipases pancréatiques. Récemment, avec mes collaborateurs ALBEAUX-FERNET et GAJDOS, nous avons repris le problème en nous aidant de la technique de RONA et MICHAELIS, à l'aide d'une substance facilement émulsionnable, la tributyrine. On met cette tributyrine en présence de substances qui exercent les fonctions de tampon et on étudie les changements de tension superficielle, après adjonction de sérum, en s'appuyant sur cette notion que la décomposition de la tributyrine change la tension superficielle du liquide. On peut ainsi juger de l'existence sinon d'une lipase, du moins d'une éthérase du sérum.

Cette éthérase, RONA en a étudié la sensibilité en face de différentes substances toxiques.

Le pancréas sécréterait une lipase résistant à l'atoxyl, mais détruite par la quinine ; le foie et le rein sécrètent une lipase résistant à la quinine et détruite par l'atoxyl ; la lipase du sérum est normalement inhibée à la fois par l'atoxyl et la quinine. Telles sont les constatations des auteurs allemands ; elles pourraient *a priori* apporter à la clinique des renseignements précis, car on peut admettre qu'en cas de lésion d'un organe, l'absence de continuité dans ses tubes sécrétoires pourrait provoquer la transsudation dans la circulation de la lipase sécrétée par l'organe, donc son augmentation : augmentation de la lipase atoxylo-résistante dans le cas d'affections pancréatiques, augmentation de la lipase quinino-résistante dans le cas d'affections hépatiques.

C'est sur ce sujet qu'a porté le travail que nous avons fait avec nos collaborateurs.

De nos constatations, autant expérimentales que cliniques, il découle que, dans les cas d'amaigrissement rapide ou de cachexie, on peut observer une diminution des lipases totales du sérum, comme s'il s'agissait ou d'un épuisement lipasique ou d'un trouble physico-chimique du sérum dépendant lui-même de l'altération du métabolisme général.

L'augmentation des lipases quinino résistantes est fréquente au cours des affections hépatiques, mais nullement caractéristique ; sa constatation ne permet donc pas d'établir la moindre opinion diagnostique ou pronostique.

Par contre, si l'augmentation de la lipase atoxylo-résistante est observée dans les affections intéressant le pancréas, elle semble faire entièrement défaut, quand le pancréas est indemne.

Mais cette augmentation n'est pas caractéristique des affections du

pancréas, elle est nettement influencée par le corps thyroïde et vraisemblablement par d'autres glandes vasculaires internes.

Finalement, nous ne pouvons tirer de ces études sur les lipases que des renseignements très vagues et aucunement suffisants pour asseoir un diagnostic.

Les lipases sériques ne sont pas seules à pouvoir désintégrer les graisses. ROGER et BINET ont montré que les organes eux-mêmes avaient la propriété de les détruire par le phénomène des lipodiérèses. Le foie exerce une action de destruction de 41 %, le poumon — et BINET insiste beaucoup sur cette fonction lipodiérétique du poumon — de 39 %, les ganglions de 34 %, le pancréas de 31 % et les reins de 31 %, de sorte que presque tous les organes sont doués de pouvoir lipodiérétique.

La dégradation des acides gras. — Les acides gras libérés vont être dégradés suivant deux rythmes : ils sont, ou en chaînes impaires, ou en chaînes paires. Dans le premier cas, par pertes successives de 2 maillons de CH^3 on obtient de l'acide benzoïque qui sera brûlé ou porté vers l'issue rénale où, rencontrant une molécule de glycocolle, il est rejeté sous forme d'acide hippurique ; dans le deuxième cas, il se produit le phénomène de KNOOP, la β-oxydation, l'oxydation de la deuxième molécule de CH^2, qui aboutit à ces corps acétoniques, dont l'acide diacétique, l'acétone et l'acide β-oxybutyrique.

L'homme normal peut brûler ses cétones et MAGNUS LÉVY a montré qu'un adulte détruisait par kgr. et par jour 1 gr. 75 d'acide β-oxybutyrique et d'acide acétyl-acétique. Mais pour cela, il doit avoir du glucose car les expériences de SCHAFFER ont montré qu'incontestablement l'organisme ne pourrait pas brûler les acides diacétiques et l'acétone, s'il n'avait pas de glucose. Le jeûne pourra aussi provoquer de l'acétonurie que corrigera l'ingestion d'hydrates de carbone.

Influences des hormones. — Les hormones jouent un rôle important dans l'assimilation des lipides : l'insuline agit sur le métabolisme gras en favorisant l'augmentation du poids dans les diabètes maigres ; la thyroxine élève le métabolisme basal et agit en sens inverse ; l'hypophyse est thyréotrope et fait sécréter la thyroxine et les glandes génitales agissent dans une direction ou dans l'autre suivant les cas et suivant la période de phase génitale.

Dans toutes ces expériences, on tient compte d'une circulation et

d'une consommation constante, mais les lipides ont d'autres fonctions et je vous rappelle une observation faite dans mon laboratoire avec Mlle Gothié : nous faisons au chien des plasmaphérèses en lui enlevant chaque jour des quantités considérables de sang et en lui réinjectant chaque fois les globules rouges, sans le plasma de la saignée précédente. Nous observons dès lors comment le sang va réparer ses pertes en plasma : il se produit toujours au début une chute de l'indice de réfraction du sang et si nous étudions la quantité des lipides et des protides, nous constatons que l'indice de réfraction tend bientôt à s'immobiliser ; les protides se stabilisent lentement après la chute du début, mais les lipides, qui avaient d'abord baissé, s'élèvent, si bien que le frein, à la chute de l'indice de réfraction, a été réalisé par les lipides qui sont rentrés en circulation les premiers avant les protides, pour rétablir l'équilibre et enrayer la chute de l'indice de réfraction.

Je vous signale en passant les expériences récentes sur le rôle de la vitamine A.

Parmi les graisses, il en existe qui exercent des fonctions de vitamine, fonctions de croissance, antixérophtalmiques, et agissent contre les affections générales, respiratoires ou localisées. La carence en vitamine A se traduit surtout par la kératomalacie, de l'héméralopie, des maladies infectieuses, de l'œdème de famine et l'on corrige ces carences en vitamine par l'administration de beurre, de jaune d'œuf, d'huile de foie de morue, de foie, de cœur de bœuf, mais on ne trouve jamais en général de vitamines A dans le saindoux et rarement dans l'huile d'olive. Dans des recherches récentes, Robert Debré et Busson montrent combien le rôle de la vitamine A dans la lutte contre les maladies infectieuses est des plus problématiques. Et comme conséquence, ils concluent que, dans la carence en vitamine A, l'infection n'est qu'un processus secondaire se greffant, chez l'homme comme chez l'animal, sur un organisme affaibli par la carence dont la résistance tissulaire, en particulier au niveau des épithéliums, a fléchi vis-à-vis de l'agression microbienne.

Toutes ces notions étant fixées, nous pouvons aborder maintenant l'étude de la pathologie humaine ; celle-ci va nous faire saisir le rôle complexe des graisses dans des circonstances très variables.

Lipémies.

La lipémie normale est, d'après Laudat, de 5 à 6 gr. par litre de sérum, mais après un repas riche en graisses elle peut s'élever à 10 gr. ; il y a plus de graisses dans le plasma que dans les globules.

Je vous signale à ce sujet l'épreuve de Lemierre et Brulé utilisée pour le diagnostic des ictères : dans les ictères, les sels biliaires ne passent pas dans l'intestin, donc les graisses ne sont, ni émulsionnées, ni absorbées ; Lemierre et Brulé font absorber à leurs malades 20 à 30 gr. de beurre et cherchent dans le sang durant les heures qui suivent ce repas, la présence des hémoconies, petites particules brillantes animées de mouvements browniens, qui sont des particules lipidiques ; lorsque l'absorption intestinale ne se produit pas par déficit en sels biliaires, il n'existe pas d'hémoconies. Ce signe peut être utile pour mettre en évidence la dissociation de l'ictère.

Il existe des lipémies d'apport, de mobilisation et d'utilisation. Dans la pathologie courante, la plus importante de toutes est la lipémie du diabète ; les diabétiques arrivent à avoir tant de graisses en circulation que leur sang peut prendre l'aspect du chocolat au lait et, dans certains diabètes, le taux des graisses peut s'élever à 200 gr. ‰. Le fait montre combien les troubles métaboliques du diabète sont complexes.

On trouve aussi des hyperlipémies dans les néphroses lipoïdiques, les néphrites hydropigènes, avec grandes quantités d'albumine, durant lesquelles on peut observer de 31 à 38 gr. de graisses neutres par litre avec des augmentations d'acide gras de 4 à 20 gr.

Dans les néphrites chroniques, néphrites hypertensives, il peut exister de l'hyperlipémie mais beaucoup moins élevée ; on en signale encore :

Dans les ictères par rétention ;

Dans les xanthomes ;

Et passagèrement à la suite des intoxications :

de l'anesthésie chloroformique ;

de l'intoxication phosphorée, nitrobenzolée et au cours de l'alcoolisme : toutes intoxications qui peuvent altérer ensemble et le métabolisme et le parenchyme hépatique. Il semble bien que, dans ces cas, il s'agisse de lipémies de mobilisation et non pas de lipémies d'utilisation.

Enfin les embolies graisseuses des fractures prouvent que, lorsqu'on mobilise de grosses particules de graisses, elles peuvent provoquer des oblitérations artérielles qui n'existent jamais, dans les autres lipémies où les particules sont microscopiques et ne peuvent jamais oblitérer même les capillaires.

Adiposes tissulaires.

Les adiposes tissulaires nous obligeraient d'étudier toutes les obésités, je passerai (1). Il existe des *adiposes de surcharge* qui sont dues surtout à l'absence de consommation de luxe : notre consommation de nécessité est représentée par la quantité de calories nécessaires, lorsque nous dépassons cette marge, nous brûlons ce surcroît sans l'utiliser et sans l'emmagasiner. C'est la consommation de luxe. Certains sujets ont une limitation de la consommation de luxe et dès qu'ils dépassent la quantité de calories nécessaires à leur consommation, ils emmagasinent et ils engraissent.

Il existe des *adiposes de combustion* : adiposes constitutionnelles, adiposes endocriniennes, car les glandes internes jouent un rôle important dans le métabolisme des graisses, je vous rappelle le syndrome adiposo-génital de Babinski-Fröhlich, les adiposes thyroïdiennes, celles de l'hyperplasie surrénale corticale avec hirsutisme et enfin les insuffisances pluriglandulaires de Claude et Gougerot, qui elles aussi peuvent s'accompagner d'adipose.

On peut aussi observer des adiposes localisées comme la maladie de Dercum, adipose douloureuse, l'adénolipomatose symétrique localisée de Launois et Bensaude, où le sujet présente des infiltrations de graisse au niveau des ganglions, comme si ceux-ci ne pouvaient pas assurer la digestion ou la transformation des graisses, enfin la lipodystrophie progressive de Baraquer-Simmons, lipodystrophie anormale qui se produit chez les enfants de 6 à 8 ans, entraînant de l'amaigrissement dans toute la partie supérieure du corps et de l'engraissement dans toute la partie inférieure, adipose localisée des fesses, du ventre, des

(1) Consulter *Physiopathologie des syndromes endocriniens*. Masson, édit. 1933.

cuisses, des mollets dont la cause est inconnue et qui semble être aussi un trouble d'insuffisance pluriglandulaire.

Les épanchements chyleux ou chyliformes.

Un autre trouble du métabolisme des graisses est représenté par les épanchements chyleux, par des ascites ou des pleurésies graisseuses qui pourront être ou chyleuses ou chyliformes.

On appelle épanchements chylenx un épanchement constitué par du chyle avec une charge en graisses de 6 à 12 gr. et on nomme épanchementchyliforme l'épanchement où la quantité de graisse oscille entre 1 et 6 gr. Les épanchements chyleux sont très rares, car il faut admettre qu'il existe une ouverture du canal thoracique ou d'un vaisseau lymphatique dans les plèvres. Le plus souvent, il s'agit d'épanchements chyliformes dus à des dégénérescences graisseuses des globules blancs (JOUSSET) et des cellules tapissant les parois de la séreuse qui libèrent ainsi leurs lipides dégénératives ; et ceci explique la différence en densité graisseuse qui distingue les épanchements chyleux des épanchements chyliformes.

Les lipuries. — Les lipuries représenteraient la seule porte de sortie des graisses, mais elles sont très rares ; on peut en observer dans toutes les lipémies et particulièrement chez certains obèses ou chez les diabétiques et dans ces cas on constate à la surface des urines des ilots graisseux « comme des yeux sur la soupe » et c'est une élimination de graisses à l'état de graisses neutres. Il existe aussi des lipuries dans certaines dégénérescences graisseuses de l'intoxication phosphorée et enfin on observe une chylurie, avec élimination de chyle véritable par les urines, lorsqu'il existe une fistule traumatique ou une compression des voies lymphatiques par des ganglions. Dans ces cas, cette élimination graisseuse s'accompagne d'une certaine quantité de fibrine avec élévation de la quantité d'albumine.

Dans la filariose, *filaria Bancrofti*, les sujets peuvent présenter de l'hématochylurie : leur urine ressemble au cacao au lait et contient des quantités considérables de graisses. Dans ces cas, il se produit des oblitérations lymphatiques et l'hématochylurie est une forme de la chylurie simple. Bien entendu, ces hématochyluries augmentent quand les sujets absorbent des graisses. Donc, pour que les graisses sortent par voie urinaire, il faut des circonstances extraordinaires, et surtout une rupture des voies lymphatiques.

Les graisses sont presque brûlées en totalité dans l'organisme et le CO^2 respiratoire est le témoin de la grande consommation des graisses, à moins que cette consommation se fasse mal et alors il y a ***acétonémie*** et ***acétonurie***.

Dans le sang, on recherche l'acétone par les réactions chimiques, par distillation et surtout par la diminution de la réserve alcaline qui exprime la conséquence de l'acidose. Dans les urines, l'acétone et l'acide diacétique se retrouvent grâce aux réactions de Legal, coloration rouge au nitro-prussiate, et de Lieben, qui consiste dans la synthèse de l'iodoforme, l'acide diacétique grâce à la réaction de Gerhardt, coloration rouge porto avec le perchlorure de fer. Dans ces cas, il existe enfin en même temps une ammoniurie importante.

En même temps que ces signes chimiques, on peut observer des signes généraux dont le coma diabétique ; je n'ai pas à insister sur ses prodromes, diabète grave, sérieux, présentant de la somnolence, de la céphalée, de l'agitation, de l'épigastralgie et de l'odeur pomme rainette de l'haleine. Le malade tombe dans le coma, présente une respiration de Kussmaul à forme suspirieuse, de l'hypotonie des globes oculaires, de l'hypotension et de l'hypothermie.

Le pronostic est très grave et si vous ne faites pas d'insuline ou des injections alcalines, le malade meurt.

Il existe d'autres syndromes acétoniques :

Les *vomissements acétoniques de l'enfant*, les vomissements périodiques avec odeur aigrelette de l'haleine et acétone dans les urines, qui apparaissent tous les mois ou tous les 15 jours avec de petites migraines ;

Et les vomissements gravidiques s'accompagnant du même syndrome:

Enfin on peut observer d'autres *acidocétoses* dans l'hypoalimentation.

Anorexie mentale ;

Crises gastriques du tabes ;

Sténoses du pylore ;

Appendicite avec vomissements ;

Et le diagnostic peut être difficile puisque les vomissements périodiques de l'enfance s'accompagnent d'acétone et que l'on peut établir chez l'enfant le diagnostic d'appendicite sur l'importance des vomissements ; il ne faudrait pas prendre une appendicite pour des vomissements acétoniques ou inversement.

Il existe des acidocétoses considérables dans le choc traumatique que j'ai étudiées pendant la guerre avec Clogne, Fabre et Wertheimer

et dans l'intoxication salicylée chez laquelle H. BÉNARD a étudié spécialement la baisse de réserve alcaline.

En somme :

Dans l'intoxication cétonique du diabète, on observe une maladie où la combustion du sucre ne se fait pas et par conséquent où l'organisme ne peut pas brûler les éléments du métabolisme terminal de ses graisses ;

Dans les acidocétoses de la diète, le phénomène est le même, mais la cause est différente ; il y a diminution de l'apport glycidique par l'alimentation, une impossibilité de mobiliser à temps les glycides de réserve pour assurer la combustion parfaite des cétoses. Mais aussi la différence réside dans le fait que, dans les acidocétoses des diètes ou des vomissements, on observe des symptômes « de surface » et des intoxications fugaces facilement réparables, tandis que dans le diabète il y a une maladie « de profondeur », l'impossibilité d'utilisation des sucres que seule l'insuline peut corriger.

Le *traitement* dans ces cas d'intoxication cétonique est toujours le même ; il faut :

Supprimer les protides ;

Limiter les graisses ;

Eviter l'apport à l'organisme des substances qui puissent être l'origine de corps cétoniques ;

Mais surtout augmenter un sucre de consommation facile, donner à ces malades du glucose en grandes quantités et, comme ce glucose chez le diabétique ne peut pas être utilisé, vous devrez joindre dans le coma diabétique, à cette charge en glucose, de l'insuline pour aider à cette combustion du sucre et par là brûler les déchets de la consommation des lipides. Enfin pour toutes les circonstances, une médication alcaline est utile pour remonter la réserve alcaline, et s'opposer aux troubles entraînés par cette intoxication acide.

Vous saisissez combien dans ce métabolisme des graisses, cette terminaison est dangereuse ; on pourrait dire que la pathologie des lipides est une pathologie silencieuse, de deuxième importance, tant qu'il s'agit de lipides, mais que dès qu'on arrive à la phase terminale de leur métabolisme et que la combustion terminale des lipides se fait mal, il peut apparaître une pathologie toxique de grande gravité, que domine une loi de la biologie métabolique : « les déchets de lipides se brûlent au feu des glycides ».

CHAPITRE XI

LES CHOLESTÉROLÉMIES

Le cholestérol appartient à la série des lipoïdes. Au point de vue pathologique, il joue un rôle considérable dans le déterminisme de diverses maladies diffuses ou localisées.

Je vous en rappellerai les caractères généraux : les lipoïdes rentrent dans la série des lipides ; ce sont des graisses solubles dans l'alcool, dans l'éther, dans le chloroforme, mais contrairement aux graisses neutres qui, pour être en suspension dans l'eau, doivent être émulsionnées et saponifiées, ce sont des graisses spontanément émulsionnables, qui se mettent facilement en suspension dans une solution aqueuse. On distingue schématiquement trois grands groupes de lipoïdes :

Les *phosphatides*, qui contiennent à la fois de l'azote et du phosphore et parmi lesquelles vous avez :

Des monoaminophosphatides : avec la lécithine et la céphaline ;

Et des diaminophosphatides, dont la sphyngomyéline ;

Les *cérébrosides*, chez lesquelles nous trouvons encore de l'azote, mais pas de phosphore ; ce sont des lipoïdes non phosphorées. Je vous signale dans ce groupe les cérasines et les phrénosines ;

Et le *cholestérol*, qui n'a ni phosphore ni azote et qui réunit, dans son groupe, des stérols tels que l'ergostérol utilisé en thérapeutique après irradiation sous le nom d'ergostérol irradié.

Ces lipoïdes jouent un rôle considérable en biologie : la paroi cellulaire est lipoïdique ; il en est de même des éléments actifs de la cellule ; les mitochondries. Les mitochondries sont en effet constituées par des lipoïdes en combinaison protidique et souvent métallique sous la forme de lipoprotéides ou de lipométallo-protéides. Ces complexes jouent un rôle important dans les fixations de substances chimiques et dans les oxydations intracellulaires. Enfin, la cellule nerveuse et les centres nerveux sont surtout formés de lipoïdes et c'est

dire l'importance des lipoïdes dans le dynamisme général. Les cholestérols n'ont pas moins d'intérêt en raison de leurs nombreuses applications cliniques.

Le cholestérol a pour formule $C^{27}H^{45}OH$. C'est un corps cristallin, onctueux, insoluble dans l'eau, donnant des pseudo-suspensions colloïdales dans l'eau, et sur les préparations histologiques ou sur les frottis des tables rhombiques à arêtes brisées.

Sa fonction chimique est une fonction d'alcool secondaire et il donne surtout la réaction de Liebermann utilisée pour les dosages de cholestérol : elle consiste à ajouter à une solution chloroformique de cholestérol quelques gouttes d'acide acétique et d'acide sulfurique ; on obtient ainsi une coloration rouge, puis bleue, puis verte.

On dose le cholestérol dans les organes et dans le sang à l'aide d'une méthode colorimétrique perfectionnée et vulgarisée par GRIGAUT, et le cholestérol total par une méthode pondérale ou par la méthode de WINDHAUS, à l'aide de la digitonine et il est possible avec cette méthode de doser, non seulement le cholestérol, mais des éthers de cholestérol.

Le cholestérol a deux *origines* dans l'organisme : une origine alimentaire et une origine viscérale.

Le cholestérol alimentaire provient des aliments chargés de lipoïdes comme la cervelle dont la densité en cholestérol est de 25 °/oo, le jaune d'œuf de 20 °/oo, le beurre de 4,4 °/oo, les viscères de 3 °/oo et le lait de 0,26 °/oo. GRIGAUT observe que, après absorption d'une certaine quantité de ces substances, le taux du cholestérol sanguin s'élève immédiatement.

Le cholestérol peut avoir une origine viscérale d'après les travaux de CHAUFFARD et GRIGAUT. Ces auteurs ont montré l'importance du ravitaillement viscéral de la cholestérolémie. Au premier plan prend place l'origine surrénale ; la corticale surrénale contient jusqu'à 50 gr. ‰ de cholestérol et augmente sa charge dans certaines périodes d'hypercholestérolémie comme au cours de la grossesse. ASCHOFF et LANDAU ont prétendu que la surrénale n'était pas productrice, mais fixatrice de cholestérol ; elle se charge par exemple en cholestérol lorsque les animaux sont nourris en lipoïdes non phosphorés. Cette constatation a été corrigée ultérieurement par une expérience très intéressante de CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT : un chien meurt d'inanition au vingtième jour — il n'a donc pas absorbé de

cholestérol — on dose à la fois le cholestérol des capsules surrénales et le cholestérol du sang ; les capsules surrénales contiennent 17 gr. 12 ‰ de cholestérol, au lieu de 50 gr. ‰ à l'état normal, et cependant la cholestérolémie est montée de 2,30 à 4.20 ; l'animal incontestablement ravitaille son cholestérol sanguin avec ses capsules surrénales ; en effet, n'ayant pas absorbé de graisses, on ne peut invoquer l'apport alimentaire dans la charge en cholestérol.

Le corps jaune est aussi un foyer temporaire de cholestérologénie et on y observe de 2 à 11 gr. ‰ de cholestérol.

Abelous et Soula ont signalé que la rate pouvait aussi produire du cholestérol dans une expérience très intéressante : si l'on injecte dans le duodénum d'un chien une solution diluée d'acide chlorhydrique, on provoque une cholestérologénie, qui ne se produit pas quand on a enlevé la rate. De plus, le sang veineux de la rate contient plus de cholestérol que le sang artériel. Donc, la rate est un centre de formation du cholestérol.

Ce cholestérol passe dans la circulation, où il est détruit facilement par combustion. Cette graisse devrait être rapidement transformée ou éliminée, mais en réalité le métabolisme sanguin du cholestérol est beaucoup plus complexe. Le cholestérol se maintient dans la circulation et le taux de la cholestérolémie normale s'élève à 1 gr. 50 par litre d'après Chauffard et Grigaut ; quand le chiffre dépasse 1 gr. 50, il existe de l'hypercholestérolémie et dans le cas contraire de l'hypocholestérolémie. Ce taux augmente physiologiquement après l'alimentation en substances grasses, au moment des règles, au cours de la grossesse, surtout au début et à la fin, et dans ces cas, le métabolisme de cholestérol s'accompagne d'un abaissement total de la charge organique en cholestérol ; c'est un fait constaté par un de mes anciens internes Poté dans une thèse récente, qui semble prouver que, dans la grossesse, la cholestérolémie est due à une mobilisation de réserves et non pas à une hyperproduction spéciale. On peut physiologiquement augmenter le taux du cholestérol en excitant la fonction thyroïdienne qui occupe probablement, comme l'a montré Didry dans une communication récente de la Société de Biologie, une place importante dans la régulation de la cholestérolémie.

Ce cholestérol n'est éliminé presque que par une seule voie, par la bile. Arrivé au niveau de la cellule hépatique, le cholestérol sanguin est transformé en sels biliaires pour une part et reste sous la forme de

cholesterol pour une autre part et les expériences ont montré que les sels biliaires sont indispensables pour que le cholestérol biliaire reste à l'état soluble. Le taux d'élimination biliaire est de 1 gr. 50 à 2 gr. dans la bile vésiculaire ; dans la bile B, c'est-à-dire dans la bile recueillie par tubage duodenal, Chabrol, Bénard et Gambillard donnent le taux de 60 cgr., Chiray de 1 gr. 50, M. Labbé, de Moor et Nepveux de 2 gr. 12 et actuellement on peut évaluer le taux moyen entre 1 gr. 50 et 2 gr. Mais, en même temps, il existe une élimination de cholestérol sous la forme de sels biliaires, de sorte que nous n'aurons pas toujours un parallélisme entre l'importance de la cholestérolémie et l'importance de la cholestérolocholie : il y aura entre les deux chiffres, un troisième qui s'intercalera et qui est le chiffre des sels biliaires.

LA CHOLESTÉROLÉMIE PATHOLOGIQUE

La cholestérolémie pathologique a été admirablement mise au point par mon maître le P[r] Chauffard, avec Grigaut et avec ses collaborateurs Brodin et Laroche qui tous ont apporté leur pierre à cet édifice considérable qu'est l'étude du métabolisme pathologique du cholestérol.

Ils ont montré que dans les maladies aiguës, dans la pneumonie, dans la fièvre typhoïde, la courbe du cholestérol variait en sens inverse de celle de la température : le cholesterol pendant l'évolution infectieuse est bas, aux environs de 1 gr. 20 ou 1 gr. 10 et au moment de la défervescence, il se produit une hypercholestérolémie qui disparaît ultérieurement ; on observe le même fait dans les vaccinations typhiques ou même au cours de la syphilis évolutive, donc durant toutes les maladies infectieuses aiguës.

Dans les maladies chroniques en général, on observe de l'hypocholestérolémie, sauf dans les poussées aiguës ou après la poussée aiguë de la tuberculose par exemple, où il peut apparaître des périodes d'hypercholestérolémie analogues à celles que l'on observe après la fièvre typhoïde.

Dans les affections rénales, dans les néphrites chroniques, dans l'artériosclérose, surtout dans les néphroses lipoïdiques, on constate une élévation du chiffre du cholestérol, qui peut atteindre de 5 à 7 gr. Dans la goutte, dans la gravelle, nous observons des chiffres de 2 à

3 gr. ; dans le diabète, les taux sont assez variables pour certains auteurs et pour CHAUFFARD; au contraire ils sont élevés pour LABBÉ et HERTZ dans les diabètes graves ; dans les ictères par rétention on signale de 3 à 5 gr., mais on observe une cholestérolémie normale au cours de l'ictère hémolytique. Cette constatation ne suffit pas cependant pour conclure, avec Robert BONNARD (1933) que, le cholestérol empêchant les hémolyses, c'est l'absence d'hypercholestérolémie qui, dans l'ictère hémolytique, explique dans une certaine mesure le processus d'hémolyse. En tout cas, on sait que le chiffre est normal dans les ictères hémolytiques et qu'il peut s'élever après ablation de la rate. Dans les cirrhoses, le taux du cholestérol sera assez abaissé. Donc, dans l'ensemble des maladies, le taux du cholestérol en général suit à peu près l'évolution des processus réactionnels, de sorte que se dégage cette conclusion : le cholestérol doit jouer un rôle de compensation antitoxique ou anti-infectieuse et paraît comme le témoin d'une réaction de l'organisme.

LES AMAS DE CHOLESTÉROL

La pathologie devient très intéressante lorsque l'on étudie les amas de cholestérol ; tant que le cholestérol reste en dissolution dans le sang, il n'y a pas pathologie, mais lorsque le cholestérol se dépose ou se condense en certaines régions, le phénomène morbide commence. Nous pourrons étudier des fixations du cholestérol sur l'appareil vasculaire, sur les tissus ou aux émonctoires : fixation ou précipitation, précipitation ou néo-formation, mais en tout cas apparition du cholestérol.

Amas vasculaires. — Au voisinage des vaisseaux, on observe la rétinite à plaques blanches des albuminuriques, des diabétiques et des femmes enceintes. Il existe un syndrome de rétinite à plaques blanches, attribué et rattaché longtemps à l'intoxication azotée et à l'azotémie et qui dans la majorité des cas est formé de cholestérol comme l'ont montré CHAUFFARD et ROCHON-DUVIGNAUD ; dans ces cas, il semble bien qu'il se fasse un dépôt local de cholestérol.

On explique de même l'apparition des plaques d'athérome chargées en cholestérol dans l'athérome aortique, dans l'artérite des diabétiques, dans les artérites brightiques, où Marcel LABBÉ, NEPVEUX et HERTZ ont insisté sur l'importance des charges en cholestérol dans l'endartère.

Cette accumulation peut aider à l'oblitération des artères et favoriser ainsi les artérites oblitérantes.

Amas tissulaires. — *Dans les tissus*, nous observons des amas de cholestérol au niveau de l'œil sous la forme du gérontoxon ou cercle sénile de la cornée qui apparaît à partir de l'âge de 45 à 50 ans et chez certains sujets plus tôt, sous la forme d'un petit cercle blanchâtre, un peu miroitant à jour frisant, autour de la cornée

Dans le corps vitré, le dépôt de paillettes de cholestérol explique le synchisis étincelant.

Le cristallin peut présenter une cataracte à cholestérol ; mais au niveau de l'œil la lésion la plus importante est représentée par les xanthomes de la paupière : ils siègent au niveau de la partie interne des paupières et sont particulièrement fréquents chez la femme de 35 à 40 ans, sous la forme de petites masses plus ou moins surélevées, un peu chagrinées, de couleur jaune beurre frais. Ce sont des amas de cholestérol presque à l'état pur, Coyon et Guy Laroche y trouvent 12 gr. 80 ‰ et Chauffard signale 36 gr. ‰ de cholestérol.

On peut observer d'autres plaques, plus étendues, des xanthomes quelquefois chez des diabétiques. Elles siègent à la face dorsale des bras ou au niveau des plis articulaires, plaques gaufrées, un peu surélevées, jaunes, beurre frais. Ces xanthomes s'accompagnent presque toujours de cholestérolémie de 3 à 6 gr. par litre ; si on en fait l'examen histologique, on remarque qu'elles contiennent des graisses neutres, du cholestérol et des éthers de cholestérol avec comme caractères histologiques, la réaction jaune au soudan et la croix de polarisation au niveau des vacuoles graisseuses.

On peut observer des tumeurs chargées de cholestérol, les cholesteatomes et enfin le tophus goutteux qui termine l'attaque de goutte et se développe au voisinage des articulations goutteuses, sur le bord des oreilles ou à la région de l'olécrane, toujours formé d'une substance blanchâtre ou beurre frais contenant d'après Chauffard, J. Troisier, M. Wolf des urates de soude et du cholestérol auxquels le Pr Loeper ajoute la présence d'acide oxalique.

Enfin il existe des dépôts péri-articulaires dans le rhumatisme chronique, signalés par Loeper.

Finalement nous voyons dans tout l'organisme s'accumuler du cholestérol qui apparait généralement chez les sujets dont le taux de

cholestérolémie est élevé ; il en résulte une pathologie toute spéciale, la pathologie des dépôts de la cholestérolémie.

Néoformations. — Une autre pathologie des amas de cholestérol peut être observée, la pathologie des *néo-formations*, c'est le fait pour les épanchements à cholestérol des grandes cavités. Les épanchements séreux ne contiennent à l'état normal que 0,50 °/₀₀ de cholestérol et le liquide céphalo-rachidien que 0.014 °/₀₀, donc de très petites quantités, mais dans le tabes, dans la paralysie générale, dans les myélites syphilitiques, le taux du cholestérol rachidien peut s'élever jusqu'à 0,15 °/₀₀ ; il semble que ce phénomène soit dû à une désintégration nerveuse, d'après l'interprétation de beaucoup d'auteurs ; mais vous verrez par l'étude que nous allons faire que nous pouvons trouver une autre origine à ce cholestérol.

Certaines pleurésies à évolution spéciale, torpides, tuberculeuses de nature, lentes d'évolution, limitées d'étendue, ayant une teinte souvent hémorragique et généralement chocolat au lait, sont presque uniquement formées de paillettes de cholestérol ; ce sont les pleurésies à cholestérol. Dans certains cas, elles peuvent s'ouvrir dans les bronches et j'ai signalé une vomique à cholestérol qui contenait 3 gr. 60 °/₀₀ de cholestérol.

Dans ces cas d'épanchements dont le taux de cholestérol oscille entre 4 à 30 gr. °/₀₀, on observe rarement de cholestérolémie.

Il n'y a donc pas toujours dépôts de cholestérol d'origine sanguine, ces faits prouvent qu'il peut se produire des néo-formations de cholestérol.

En publiant un cas, il y a de nombreuses années, avec Coyon et Meignant, j'ai proposé l'explication suivante :

Les épanchements tuberculeux contiennent ordinairement beaucoup de lipases ; les globules blancs qui ont apporté la lipase dégénèrent et se transforment en vacuoles graisseuses ; la lipase transforme les graisses neutres, libère des savons et de la glycérine, éléments facilement résorbés ou transformés et il ne reste que les lipoïdes et surtout le cholestérol. Après nos constatations, Rouillard et Nativelle ont apporté une observation dans laquelle ils mettaient en évidence, dans les épanchements cholestérolémiques, la présence de lipases. Dans ces cas, la formation de lipoïdes dans les épanchements semble la conséquence des désintégrations locales et cette interprétation a été aussi admise par le Pr Chauffard dans une observation qu'il a publiée avec Girard.

Calculs biliaires. — *Au niveau des émonctoires*, le cholestérol est à l'origine du plus grand nombre des calculs biliaires. Dans la bile, il existe de l'hypercholestérolocholie dans les circonstances suivantes ; d'après CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD, normalement, on trouve dans la bile un taux de 0,60 ; dans le diabète, le taux s'élève à 1,14, dans la lithiase biliaire de 0,67 à 1,09, dans la lithiase cystique de 0,44 à 1,20, dans la grossesse de 0,28 à 0,59 et dans les cirrhoses de 0,10 à 0,30. Ces constatations n'ont pas une précision scientifique très suffisante parce qu'elle porte sur des biles recueillies par tubage duodénal, donc impures. En tout cas, elles prouvent que, lorsqu'il y a hypercholestérolémie, il se produit souvent une augmentation du cholestérol dans les voies biliaires, mais cette augmentation n'est pas constante, et semble manquer en particulier quand il se fait une précipitation du cholestérol dans les voies biliaires.

CHAUFFARD au début avait admis que le cholestérol s'élève dans le sang, est éliminé en excès dans la bile et se précipite par la suite ; mais les constatations plus récentes, celles de CHIRAY et MARCOTTE en particulier arrivent à cette constatation que le taux de cholestérol biliaire dans la lithiase biliaire n'est pas aussi élevé qu'on s'attendrait à le trouver par rapport au cholestérol sanguin. Nous voyons alors intervenir le déficit en sels biliaires.

Les calculs que l'on retrouve dans les voies biliaires seront, soit des calculs cholestéroliques purs à aspect blanc nacré, soit des calculs mixtes contenant un noyau central pigmentaire, des paillettes de cholestérine disposées d'une façon radiaire, et entourées d'une coque calcique assez épaisse formée de phosphates de chaux, de carbonates de chaux ou de bilirubinates de chaux, calculs cholestériniques mixtes qu'ASCHOFF a nommés : Cholestérin-pigment-kalkstein.

L'analyse de scalculs vésiculaires montre qu'ils contiennent en général de 20 à 40 % de cholestérol. On les trouve dans la vésicule, dans les grandes ou les petites voies et sous divers aspects, différant non seulement par leur couleur, mais par leur forme. Schématiquement on distingue :

Le *calcul à facettes*, petit calcul que l'on retrouve à l'intérieur de la vésicule, présentant les empreintes des calculs voisins.

Le *calcul en bout de cigare* de CHAUFFARD, calcul arrondi, généralement ovale à centre pigmentaire près du pôle inférieur à radiations de cholestérine et très grosse coque calcique, c'est un calcul du cholédoque.

Et enfin le calcul en obus d'Aschoff, ayant aussi un centre pigmentaire, des radiations de cholestérol, une enveloppe calcique, mais se trouvant dans le cystique qu'il peut boucher et présentant une facette vésiculaire, due à l'empreinte d'un calcul en tonneau. Ces différents types de calculs se disposent dans les voies extra-hépatiques, mais on peut en observer, dans les voies intra-hépatiques, qui ont à peu près la même constitution, sauf qu'ils sont un peu moins chargés en cholestérol.

Comment ces précipitations si importantes de cholestérol peuvent-elles se former dans les voies ou dans la vésicule biliaire? L'explication est difficile, car la preuve expérimentale fait défaut : nous ne possédons pas d'animaux nous permettant d'obtenir facilement des précipitations de cholestérol ; on a beau injecter au lapin du cholestérol, prescrire des régimes chargés en lipoïdes au chien, on arrive rarement à obtenir des cholestérolémies et des précipitations de cholestérol. (Expér. de Flandin).

Il faut admettre différents éléments de cristallisation dont le plus important est le centre des gros calculs, essentiellement formé de bilihumine, pigments associés à des matières organiques, qui semblent venir directement du foie. Ce noyau est donc d'origine extravésiculaire et c'est à son niveau que se produit la précipitation du cholestérol (Rovsing).

Pourquoi et comment se fait cette précipitation ? Nous avons vu l'étape sanguine ; l'hypercholestérolémie des lithiases biliaires est fréquente et atteint 3 gr., 3 gr. 50, mais il faut savoir que dans les lithiases infectées, dans les lithiases avec fièvre, le taux de cholestérol peut ne pas être élevé et la femme traverse ainsi des poussées de cholestérolémie d'autant plus élevées qu'elle se porte mieux ou qu'elle remplit plus normalement ses fonctions physiologiques, grossesse et menstruation ; au cours des poussées infectieuses, elle fait comme pour les fièvres typhoïdes, ou les pneumonies, elle perd son cholestérol, de sorte qu'il faut étudier ces malades en série pour déceler les poussées de cholestérolémie et c'est pourquoi différents auteurs dont les Prs Hartmann et Gilbert en France, Umber et Von Bergman en Allemagne, signalent la variabilité de la cholestérolémie chez les lithiasiques.

Cette cholestérolémie, crée ce qu'Aschoff a appelé la diathèse cholestérolique, qui avait déjà été étudiée par Chauffard et Grigaut.

La cellule hépatique a la propriété de transformer une partie du cholestérol en sels biliaires et d'éliminer l'autre partie. GRIGAUT a montré que les sels biliaires étaient indispensables pour dissoudre le cholestérol. Cette opinion a été entièrement acceptée par tous les auteurs et en particulier par CHIRAY et MARCOTTE d'après le tubage duodénal et en Allemagne par ASCHOFF et par un de ses élèves NEWMANN, qui en a apporté la démonstration suivante :

Il dose régulièrement dans la bile vésiculaire le cholestérol et les sels biliaires. Il établit un rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$, ce rapport à l'état normal oscille aux environs de 15,7 (moyenne de 8 cas), en cas de calculs pigmentaires aux environs de 16,3 (moyenne de 3 cas), en cas de microlithe 3,75 (moyenne de 2 cas), calculs cholestéroliques mixtes 5,9 (moyenne de 9 cas). Ces faits sont très démonstratifs et montrent qu'en cas de calculs pigmentaires, le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ est normal, tandis que dans les calculs cholestéroliques, ce rapport est notablement abaissé en raison de l'abaissement plus considérable des sels biliaires par rapport au cholestérol.

On peut donc conclure que, dans la lithiase biliaire, quand il existe des calculs cholestéroliques, la bile contient moins de sels biliaires par rapport à la même quantité de cholestérol ; donc la lithiase biliaire est une *insuffisance monofonctionnelle de la cellule hépatique.*

On a cru pouvoir expliquer plus simplement la lithiase biliaire et on en a formulé de très nombreuses pathogénies. La plus ancienne est celle de NAUNYN : les calculs se précipitent parce qu'il existe une *infection* vésiculaire qui rompt l'équilibre biliaire GILBERT et DOMINICI injectent du bacille typhique au lapin et observent quelquefois des petits calculs ; HARTMANN constate fréquemment à l'intérieur des calculs des éléments microbiens, mais CHAUFFARD lui répond qu'il n'est pas démontré que les microbes ne soient pas arrivés après la formation du calcul, lorsque l'on prend ces calculs cholestériques et qu'on les fait tremper dans des cultures microbiennes, les éléments microbiens passent à leur intérieur.

On a aussi invoqué la *stagnation* : la vésicule des lithiasiques s'évacue mal et comme elle a la propriété d'absorber et de concentrer sa bile, il se fait lentement que, sous l'effet de cette concentration, l'équilibre entre sels biliaires et cholestérol peut se rompre et la cholesté-

rine se précipite. Cette opinion a eu à son appui des faits cliniques très importants : la présence des ptoses des femmes, de nombreuses grossesses, et des expériences comme celles de Rous, Mc Master et Drury qui, enlevant une vésicule, adaptent au cholédoque un long tube de caoutchouc, laissent le tube cheminer dans l'abdomen, l'ouvrent à la peau et constatent après un certain temps des précipitations dans le tube de caoutchouc de petits grains solides : mais ces grains solides n'étaient pas du cholestérol, c'était du bilirubinate de chaux. Aoyama ferme le cystique, injecte à l'animal du cholestérol, espère ainsi faire une diathèse cholestérolique et obtient quelquefois des tout petits calculs

Cliniquement et anatomiquement, la stase est certes importante, car, dans les cas de calculs d'Aschoff, au-dessus du cystique fermé, se serrent une quantité de calculs qui se sont précipités dans la vésicule sous l'effet de la stase. Donc, la stase joue un rôle incontestable mais elle ne suffit pas : il faut quelquefois l'infection, souvent le trouble métabolique ; les irritations et les intoxications locales ne sont pas indifférentes à la formation de la lithiase, de sorte que l'on peut conclure que la lithiase biliaire est une maladie constitutionnelle où différents facteurs interviennent dans des proportions variables.

C'est la conclusion à laquelle nous sommes arrivés dans notre rapport de Vichy en 1932. Il faut seulement savoir que le terrain constitutionnel est justement celui qui s'accompagne le plus facilement de stase vésiculaire. Les associations et les interférences des raisons déterminantes peuvent toujours exister, mais toujours dans certaines conditions diathésiques.

Dans certaines vésicules, on peut observer une altération d'ailleurs rare ; il s'agit des *vésicules fraise* de Mc Carthy, vésicules dont la muqueuse rouge se recouvre de points blancs analogues aux akènes des fraises ; il s'agit de grains de cholestérol attachés à un pédicule muqueux et qui ne sont pas tombés dans la cavité.

Mais ces lésions sont trop exceptionnelles pour qu'on en puisse tirer un enseignement pathologique. Pour envisager le problème par son point de vue le plus général, je suis de ceux qui pensent qu'il n'y a pas qu'une seule interprétation pathologique de la lithiase ; il y a trop de lithiases, trop de complexité étiologique pour être exclusifs.

Pathogénie d'autres dépôts. — Allons-nous admettre la même in-

terprétation pour les autres dépôts de cholestérol ? Dans ces cas, nous n'avons pas eu les mêmes raisons que pour les calculs biliaires, pas de sels biliaires ni de dissolution, il s'agit de précipitations dans les parois artérielles, dans le corps vitré, dans le cristallin. CHAUFFARD admet qu'il s'agit de dépôts de cholestérol : la circulation sanguine amenant trop de cholestérol, celui-ci se fixe. Cette interprétation s'applique à la majorité des cas, mais il faut aussi admettre, comme pour les pleurésies cholestéroliques sans cholestérolémie, qu'il puisse exister dans certains processus dégénératifs par suite d'une résorption des graisses neutres une précipitation lente du cholestérol.

De toute cette étude, nous pouvons tirer quelques notions de DIAGNOSTIC : la cholestérolémie peut nous diriger pour le diagnostic de certaines lithiases biliaires, si ces lithiases ne présentent pas de fièvre. Récemment le Pr LOEPER et LEMAIRE ont apporté encore deux éléments de diagnostic :

La *cuti-réaction au cholestérol* se fait avec des solutions huileuses de cholestérol ; elle est positive dans les maladies à dépôts cholestéroliques et l'on pourrait, sur cette constatation, affirmer l'existence d'une lithiase biliaire.

La *précipito-réaction au cholestérol* se traduit par une proprieté floculante des sérums pour le cholestérol dans ces mêmes syndromes de dépôts cholestéroliques.

Reste un curieux problème : celui des ***monstruosités lipoïdiques***.

La maladie de GAUCHER, splénomégalie familiale, héréditaire, sans grands symptômes, à rate énorme, est une maladie due à la surcharge de la rate par des *cérébrosides*, c'est-à-dire par des lipoïdes azotées.

La maladie de NIEMANN et PICK, grosse rate du nouveau né avec anémie et température, ne permettant pas la survie, est une maladie due à la surcharge splénique par des *phosphatides*.

Enfin, une monstruosité cholestérolique, la maladie de SCHULLER et CHRISTIAN, apparaît au cours de la deuxième enfance, se traduisant, au point de vue clinique, par de l'exophtalmie bilatérale, au point de vue radiologique, par des lacunes de la voûte cranienne, enfin par l'existence des symptômes hypophysaires, diabète insipide et infantilisme mais sans grosse rate ; cette maladie est due à la dégénérescence de

tous les tissus mésenchymateux, avoisinant l'œil, la région basilaire et l'hypophyse, dégénérescences du type *cholestérolique*.

Vous voyez ainsi que dans chaque grand groupe de lipoïdes peut se développer une monstruosité du même type chimique.

LES DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les directives thérapeutiques sont trop complexes pour que je puisse vous les développer. Il faudra distinguer les charges du cholestérol d'origine alimentaire, et les hypercholestérolémies d'origine tissulaire.

Contre le cholestérol d'origine alimentaire, vous disposez des régimes : le régime des lithiasiques proscrit dans l'alimentation toutes les substances qui peuvent être une source importante de cholestérol, c'est-à-dire les intérieurs, la triperie, les jaunes d'œuf, les graisses en général.

Contre le cholestérol autogène et dans la lithiase biliaire, on insistera sur l'aération et sur la vie musculaire ; Loeper et Lemaire ont recommandé l'emploi des rayons ultra-violets et on a utilisé l'insuline qui a la propriété de diminuer le taux du cholestérol, comme elle nous a servi à brûler le glucose. L'insuline en particulier a permis à Chauffard à la fois de faire disparaître des xanthomes étendus et d'abaisser notablement la cholestérolémie.

Reste le traitement de la précipitation calculeuse biliaire ; ce sera surtout un traitement général, un traitement d'évacuation biliaire, prudente, sous surveillance, mais la plupart du temps, quand vous commencerez le traitement, la précipitation sera faite et vous ne pourrez plus faire qu'une thérapeutique sédative ou radicale, suivant les circonstances.

CHAPITRE XII

LES CALCÉMIES

Les rapports du *Congrès français de Médecine* en 1930, du *Congrès français de Chirurgie* de 1933, les rapports des Congrès internationaux de chirurgie et de médecine attirent tous l'attention sur le métabolisme du calcium.

MÉTABOLISME NORMAL

Le calcium entre dans l'organisme par la ration alimentaire : la ration moyenne d'absorption du calcium est par jour de 40 à 50 cgr. et chez l'enfant environ de 1 gramme ; chez la nourrice l'absorption de calcium est beaucoup plus considérable parce qu'elle est obligée de ravitailler son enfant en calcium et elle devra absorber 1 gr. 50 environ. Ces notions sont très importantes à préciser, car à tout moment nous aurons à parler de la carence, du déficit en calcium et il est nécessaire que le médecin sache quels sont les besoins de l'organisme, représentés par la croissance et par le développement de l'enfant.

Vous retrouvez le calcium dans les aliments, au taux de 2 gr par litre dans le lait, de 500 mmgr. dans 2 œufs, en assez grande quantité dans les légumes et dans les céréales et très notablement dans l'eau de boisson. Ce calcium entre sous la forme de sels insolubles, de carbonates de chaux ou de phosphates de chaux qui dans l'estomac se transforment en chlorure de calcium et arrivent dans l'intestin où, alcalinisés par la bile et par le suc pancréatique, ils se trouvent transformés en carbonates et en phosphates de chaux ou encore en savons, car vous savez que le calcium se fixe sur les acides gras et c'est sous ces formes variées qu'il pénètre dans la circulation.

Dans la circulation, le calcium normal se trouve à une dose très précise de 100 mmgr. ‰ par litre dans le plasma, dose qui oscille relati-

vement très peu pendant la période digestive. Dans le sang, Rona a montré que le calcium se trouve sous trois formes :

Ou bien en combinaison, avec de l'acide carbonique et sulfurique et donnant ainsi des bicarbonates ou des sulfates de chaux, calcium non dissocié ;

Ou bien sous la forme d'ions calciques et alors sous une forme dissociée ;

Ou bien en combinaison avec les protides.

Sous ces trois formes, il est fixé dans le plasma d'une façon permanente et l'organisme maintient toujours ce taux calcique à un niveau régulier, grâce d'une part à l'alimentation et à la réserve calcique osseuse ou tissulaire et d'autre part grâce aux procédés de rejet, élimination par les urines et par les matières fécales.

Quel sera le rôle de ce calcium ? Le calcium est un élément très important au point de vue physiologique ; en général, on peut le considérer comme un antagoniste du potassium. Tout muscle qui se contracte tient sa tonicité du calcium : cette substance est cardiotonique et si l'on fait fonctionner un cœur de grenouille ou un cœur d'escargot dans une solution de sérum de Ringer ne contenant pas de calcium, on constate que la contractilité cardiaque s'arrête ; si, comme dans les expériences de Zwaardemaker, on ajoute du potassium on donne au muscle sa faculté de rythme, mais si on ajoute du calcium, on lui rend son tonus. Donc, la force de contraction résulte de la présence absolument nécessaire du calcium. Les expériences classiques de Zwaardemaker (d'Utrecht) ont établi d'une façon précise cet antagonisme dans le muscle entre le potassium, élément du rythme, et le calcium, élément du tonus.

Cette propriété que l'on observe facilement chez le muscle cardiaque se retrouve aussi avec les muscles striés ; la contraction des muscles striés est inhibée et soutenue à la fois par le calcium : en somme, c'est un élément de tonus et de relâchement, c'est un *équilibreur* de la fonction musculaire.

Le calcium est nécessaire dans les tissus, il empêche les œdèmes, les infiltrations et il favorise les échanges ; il joue un rôle dans la coagulation sanguine, puisqu'il faut que les ferments sanguins agissent en présence de calcium pour que la coagulation soit possible.

Enfin dans des expériences très intéressantes, Jean Troisier et M. Wolf ont montré que le calcium avait une action empêchante sur le

développement des greffes cancéreuses : la greffe cancéreuse nécessite un terrain spécial et la présence de calcium joue un rôle frénateur sur le developpement du cancer. Vous voyez l'extrême complexité des fonctions du calcium et, à l'occasion de la pathologie, vous comprendrez combien est vaste l'étendue de ses fonctions.

RÉGULATION ET FIXATION

La régulation du calcium se fait sous trois influences : une influence hormonale, une influence de vitamines et l'influence de l'apport calcique.

Etudions d'abord l'influence *hormonale* : lorsqu'on enlève une parathyroïde à un chien — et pour cela il suffit de faire une thyroïdectomie totale et les parathyroïdes sont enlevées très facilement avec le corps thyroïde — on remarque dans les 48 heures qui suivent que l'animal est agité, présente du tressaillement musculaire, des petits tressaillements fibrillaires que l'on a comparés à la secousse de la peau du cheval piqué par les mouches, puis brusquement à l'occasion d'un bruit, d'une secousse, l'animal présente une crise convulsive : il tombe sur le côté et entre dans une phase de contracture clonique, les pattes de devant animées de mouvements alternatifs du chien qui se noie, tandis que les pattes postérieures sont agitées d'un mouvement en pédales. Puis après une période de une ou deux minutes, l'animal entre en contracture tonique, la tête renversée en arrière ou rejetée sur le côté et les membres et le tronc en extension, puis il tombe dans une véritable torpeur avec polypnée et incontinence d'urine. Cette crise convulsive est suivie d'un état très spécial, un état spasmodique de l'animal avec tremblement facile, raideur des pattes qui, au moindre bruit, peut recommencer ses tressaillements musculaires, ses contractures ou ses crises. L'animal vit 5 à 9 jours, puis finit par mourir dans un état cachectique.

Pendant cette évolution, la calcémie a baissé d'une façon considérable et de 100 mmgr. par litre, le taux est tombé à 60 mmgr. Cette chute de la calcémie s'accompagne au même temps d une augmentation du calcium dans les urines et dans les matières, de sorte qu'on observe que l'organisme de l'animal perd son calcium et qu'il n'en reste plus assez pour maintenir le taux plasmatique nécessaire à la vie musculaire.

Lorsque à ces animaux on injecte une hormone parathyroidienne, la

parathyrine ou parathormone, on constate immédiatement que les crises convulsives disparaissent, que l'animal retrouve son tonus normal et élève son calcium sanguin en même temps que les calciums urinaire et fécal diminuent ; l'injection d'hormones a donc rétabli un équilibre qu'avait troublé l'ablation de l'organe. C'est la preuve indiscutable que ces phénomènes tétaniques expérimentaux étaient uniquement dus aux troubles calciques entraînés par la parathyroïdectomie. On peut, chez ces animaux, rétablir l'équilibre calcique de façon différente, en injectant du calcium, en cassant une patte, en injectant des substances fixatrices du calcium comme des ergostérines irradiées.

On arrive ainsi à cette conclusion : les parathyroïdes sont chargées de maintenir l'équilibre calcique sérique et leur ablation entraîne une rupture d'équilibre et une tétanie.

Prenons maintenant l'expérience inverse : injectons à des animaux qui ont leurs parathyroïdes de l'hormone parathyroïdienne, en assez grande quantité, de la parathyrine de Collip par exemple, et continuons régulièrement chaque jour : c'est l'expérience de Jaffé, Bodansky et Blair, en 1930, faite sur des chats et des cobayes. Après 6 mois d'injections d'hormones parathyroïdiennes, ces auteurs observent une résorption osseuse en logettes et une transformation fibreuse de la moëlle : les animaux perdent la solidité de leurs os, font à la fois de grandes éliminations de calcium urinaire et de l'hypercalcémie ; en même temps on observe la diminution de l'excitabilité musculaire.

En somme, ces animaux font exactement l'inverse de ce que présentaient les animaux atteints de tétanie et, dans le numéro de la *Presse médicale* du 20 décembre 1933, Leriche, Jung et Surayga concluent d'expériences analogues par des injections d'extraits parathyroïdiens :

« 1° Vingt-quatre rats en croissance, divisés en 4 lots, ont été soumis à des injections d'extraits parathyroïdiens variés.

« 2° Après huit jours d'injections de parathormone de Collip à 20 unités par jour, nous avons noté une transformation fibreuse de la moelle bulbaire et diaphysaire, qui perdent leurs caractères hématopoïétiques, une résorption de l'os spongieux bulbaire et de la compacte diaphysaire avec lacunes de Howship, ostéoclastes et élargissement des canaux vasculaires. »

On peut conclure de ces expériences : l'hormone parathyroïdienne supprimée, le calcium s'échappe par les urines et par les matières ; l'hormone parathyroïdienne en excès, les os perdent leur calcium, le

taux calcémique s'élève et il existe de la même façon de l'augmentation de sortie du calcium.

L'hormone parathyroïdienne n'est pas la seule qui influence le métabolisme calcique, les surrénales peuvent jouer un rôle analogue, mais, pour beaucoup d'auteurs, les surrénales agissent par l'intermédiaire des parathyroïdes.

On a prétendu aussi que le corps thyroïde avait une certaine importance dans le métabolisme calcique et on peut aussi faire jouer un rôle à l'hypophyse antérieure, qui sécrète trois hormones : une hormone thyréotrope qui dirige la fonction thyroïdienne, une hormone gonadotrope, qui entraîne la fonction génitale, et une hormone somatotrope, qui active la croissance.

Les *vitamines* occupent une grande place dans le métabolisme du calcium. Au début des recherches, la vitamine en cause était surtout la vitamine A, la vitamine antixérophtalmique, mais les travaux de ces dernières années, et en particulier ceux de FUNK, ont montré que c'est surtout la vitamine D, qui maintient l'équilibre calcique. On met des rats en avitaminose D sans huile de foie de morue ou sans ergostérine irradiée, les os s'amollissent, les animaux présentent des déformations osseuses avec concavité interne des pattes de devant et de la faiblesse musculaire. Chez les rats, le phénomène est moins net, mais on observe de la parésie et des déformations osseuses ; si on rend à ces animaux avitaminés, la vitamine D qui leur manque, on répare les lésions osseuses et on assiste facilement à cette réparation aussi bien au point de vue morphologique qu'au point de vue radiologique : donc la vitamine règle le taux du calcium dans le sang et fixe le calcium sur les os, en particulier sur les os en croissance. En excès, elle peut mobiliser le calcium des os et provoquer des calcifications artificielles dans différentes régions

Enfin le rôle de la *carence en calcium* est déjà entrevu dans une expérience de CHOSSAT en 1842 : cet auteur élève des pigeons et les alimente avec des grains de blé : il observe chez ces animaux de la soif, de la diarrhée, de l'amaigrissement et de l'amincissement des os ; cette maladie est due à un déficit en chaux. On a ultérieurement, à l'époque où l'on étudiait les vitamines, pu mettre des animaux en carence de calcium et, surtout lorsque les animaux étaient en période de croissance, on a observé des déformations osseuses, de l'amincissement des os, des troubles généraux dus à une diminution de la calcémie sanguine et à une diminution du calcium osseux.

Les expériences de M. C Collum, Simmonds, Korenschevsky ont attribué ces troubles au déficit en calcium et au déficit en vitamines A ; maintenant on fait intervenir le déficit en calcium et surtout le déficit en vitamines D.

Nous possédons donc deux façons d'influencer l'équilibre calcique : un moyen exogène dû à l'alimentation en calcium d'une part, et à l'absorption de vitamines d'autre part, et un moyen endogène. la fonction des glandes parathyroïdes.

Elimination. — Le calcium dans le sang n'existe pas toujours à l'état fixe, il s'élimine normalement par les urines au taux de 41 % et par les matières fécales au taux de 59 %. Le sujet élimine donc toujours une partie du calcium qu'il absorbe, par cette élimination ; il maintient son équilibre ; pendant la croissance, il absorbe plus qu'il ne rejette, puisqu'il doit former des os.

LES ANOMALIES PATHOLOGIQUES

A. — Dues à l'apport en calcium ou en vitamines.

Tout d'abord, voyons les troubles dus à l'apport en calcium ou en vitamine D, c'est-à-dire les troubles dus au facteur de fixation : on peut observer deux syndromes, un syndrome général et un syndrome local.

Le ***déficit général*** est représenté par le *rachitisme* infantile, rachitisme du nourrisson ou de l'enfant en croissance, qui, sous l'effet d'une alimentation peu chargée en calcium ou en vitamine, présente progressivement des déformations osseuses avec fragilité et incurvation variable des os, d'où les jambes arquées des petits enfants. On observe aussi de l'épaississement des extrémités osseuses, nouures, au voisinage des articulations, le chapelet rachitique de chaque côté des articulations chondro-costales et le ramollissement plus ou moins net des os craniens, créant le trouble que l'on a appelé le *cranio tabes.*

Ces déformations rachitiques ne s'accompagnent pas toujours de gros troubles du métabolisme calcique, sanguin ou urinaire, et le fait se comprend, puisque l'organisme, en déficit d'entrée et ne fixant pas, ne traduit pas forcément de gros troubles métaboliques : le rachitisme est une maladie d'apport, qui guérit facilement lorsqu'on donne à ces enfants une charge en calcium suffisante ou des vitamines D, sous la forme

d'ergostérine irradiée ou d'huile de foie de morue ; il suffit aussi de les exposer aux rayons ultra-violets pour voir se transformer la calcification et les troubles se réparer.

Chez les adultes, on peut quelquefois observer des ***maladies localisées*** dues à un déficit calcique, et récemment DECOURT en a parlé sous la forme d'ostéomalacie vertébrale : cet auteur reprend la description d'un syndrome décrit par M. P WEIL et RŒDERER sous le nom d'ostéoporose rachidienne douloureuse ; il s'agissait de sujets se plaignant de douleurs dans la région dorsale et ne présentant aucun trouble important au point de vue général ; ces douleurs s'accompagnent d'une légère incurvation vertébrale douloureuse ; on pense à un mal de Pott, mais il n'existe pas de gibbosité médiane et univertébrale, la pression n'en est pas très douloureuse et il n'y a pas de raideur de la colonne vertébrale. En passant ces malades aux rayons X, on constate une certaine décalcification des corps vertébraux.

Il suffit de donner à ces malades de l'ergostérine irradiée ou une alimentation chargée en calcium, pour que les douleurs et les phénomènes d'ostéoporose disparaissent. Il est possible que, chez ces malades, les hormones jouent un rôle, mais en tout cas il n'existe jamais ou presque jamais de troubles de la calcémie, si bien qu'employer le mot d'ostéomalacie pour une telle maladie est étendre considérablement sa signification : ce sont des formes de *rachitisme localisé*, de rachitisme sans déformation.

Parmi les autres formes localisées, mais dues en général à un *excès de fixation* calcique, nous connaissons l'athérome, cette lésion de l'aorte où au voisinage de petites tuméfactions grisâtres de l'endartère se font des dépôts de calcium, de sorte que l'aorte des vieillards devient dure et cassante.

On observe encore des calcifications au voisinage des vieilles lésions tuberculeuses, et certains nodules tuberculeux, guéris, du poumon sont véritablement calcaires : on en observe dans différentes maladies et dans le rhumatisme chronique sous la forme de dépôts osseux para-articulaires.

Pourquoi ces dépôts se forment ils ? On pourrait supposer que ces malades ont un trouble dans leurs vitamines, un trouble dans l'apport ou peut être un trouble hormonal ; le fait est peu vraisemblable et il semble bien que pour le calcium, on puisse dire ce que nous avons dit pour la cholestérine : il peut exister des phénomènes dégé-

nératifs locaux où le calcium apparaît comme accompagnement d'un processus local, à côté des processus d'infiltrations qui sont alors de vrais dépôts. Ainsi dans beaucoup de précipitations calciques, dans certains rhumatismes chroniques fibreux, dans l'athérome, dans les lésions tuberculeuses, il s'agit de précipitations calciques lentes qui n'ont aucun rapport avec les troubles humoraux.

B. — *Dues à l'hormone parathyroïdienne.*

J'en arrive aux anomalies du calcium dans les ***troubles d'origine hormonale*** ; voyons tout d'abord la pathologie qu'entraîne le ***déficit*** du trouble hormonal, c'est-à-dire de l'hormone parathyroïdienne.

Le déficit chez l'homme est connu sous le nom de *tétanie* (1), et ressemble à la maladie expérimentale du chien. Elle se rencontre chez des enfants, quelquefois chez des adultes à la suite de différentes circonstances : maladies infectieuses ou maladies toxiques.

Le syndrome se présente sous trois grandes formes : une forme suraiguë, dans laquelle le sujet est pris brusquement de graves crises convulsives avec raideur et qui peut entraîner la mort, une forme aiguë où le sujet présente une crise spasmodique brusque apparaissant à l'occasion d'une émotion, d'un effort ou d'un bruit violent, et s'accompagnant :

De contractures toniques de tous les membres, tête renversée en arrière, aspect un peu analogue à l'attitude du tétanos mais pas aussi typique ;

D'une contracture très spéciale des membres supérieurs et des doigts qui se mettent en extension, le pouce à l'intérieur de la gouttière formée par les autres doigts, créant ainsi la déformation en main d'accoucheur.

Ce phénomène de contractures en extension de la main est tout à fait propre à la tétanie ; il n'existe guère que dans cette maladie tandis que, dans les tétanos ou dans les grandes contractures, on n'observe que des phénomènes de flexion du pouce et des doigts.

Ces phénomènes durent quelques instants, s'accompagnent d'in-

(1) Se reporter si nécessaire à *Physiopathologie des syndromes endocriniens*, 1933, p. 81.

continence des sphincters, d'une respiration stertoreuse, quelquefois sans coma : le sujet reprend ensuite connaissance, mais conserve dans les périodes qui séparent les crises un état très spécial, en imminence de contractures : si on lui serre le bras au-dessus du pli du coude, il peut refaire le phénomène de contracture en extension, c'est le signe de TROUSSEAU : si on percute au-dessous de l'apophyse zygomatique, on obtient de la contraction des muscles petit et grand zygomatique qui tirent le rebord de la commissure en dehors : c'est le signe de CHVOSTEK : il existe donc chez ces sujets une hyperexcitabilité musculaire et nerveuse.

Cette hyperexcitabilité mécanique existe au point de vue électrique : aussi on constate de l'hyperexcitabilité galvanique des nerfs et des muscles et les études récentes de BOURGUIGNON ont montré que, dans ces cas, on observe une élévation de la chronaxie. La chronaxie est le minimum de temps nécessaire pour obtenir une contraction musculaire à une puissance de deux rhéobases ; la rhéobase est le courant galvanique minimum qui provoque lui-même une contraction. Vous avez là une unité de temps qui permet de juger de la réponse facile du muscle à l'excitation.

Dans les tétanies, il existe une augmentation très nette de la chronaxie

Si l'on étudie la biochimie de ces sujets en période de tétanie, on constate qu'ils ont ce qu'on a appelé un *diabète calcique* : le mot n'est pas exact ; le diabète est une maladie, dans laquelle le sujet élimine du sucre, mais où le taux sanguin est toujours élevé, tandis que dans la tetanie, le taux sanguin du calcium est toujours bas : il peut tomber aux environs de 60 mmgr par litre et cette baisse du taux de calcium est due à la sortie du calcium dans les urines et dans les matières ; il s'agirait donc d'un diabète de sortie, en quelque sorte d'un « diabète rénal ».

Le phosphore est normal ou abaissé, la phosphorémie est relativement peu modifiée ; la réserve alcaline est assez variable ; au début elle est haute et à mesure que les contractures musculaires progressent, la réserve alcaline baisse.

On est arrivé, grâce à l'expérimentation d'une part, grâce aux notions très précises de la chimie d'autre part, à considérer la tétanie de l'enfant, que pendant longtemps on avait attribuée à des phénomènes réflexes, comme un trouble de sécrétion hormonale parathyroïdienne,

et cette notion a abouti immédiatement à une notion pratique : le traitement des tétanies par les injections d'hormone, par les injections de calcium, et on guérit les malades par ce moyen dans une proportion assez considérable de cas, sauf dans les grandes tétanies terminales. D'ailleurs les tétanies peuvent guérir spontanément dans une proportion de 35 % à 40 % à l'aide du ravitaillement osseux, qui peut se réaliser, car le sujet atteint de tétanie n'est pas dans l'état du chien auquel on a enlevé ses parathyroïdes ; il les conserve, et ne présente qu'un trouble simplement passager de la fonction parathyroïdienne.

Chez l'enfant, on peut retrouver des formes frustes dont la spasmophilie avec le spasme de la glotte est la traduction dominante.

Etudions maintenant l'autre face du problème, la ***surproduction d'hormone***, représentée comme type clinique par la maladie de Recklinghausen (1), ostéose fibro-kystique. La découverte de sa nature parathyroïdienne a demandé de nombreuses années, et l'expérience la plus démonstrative qui en a expliqué la nature est l'expérience de Mandl en 1925. Mandl observe une maladie de Recklinghausen, il pense à une maladie d'origine parathyroïdienne et greffe sous la peau une glande parathyroïde empruntée à un malade mort d'accident ; cette greffe est suivie immédiatement de l'exagération des symptômes présentés par le malade ; devant cet échec, Mandl ne recule pas, il préconise une intervention chirurgicale, découvre une lésion parathyroïdienne, l'enlève et enregistre l'amélioration de son malade. C'est la première observation où la preuve expérimentale sur l'homme est faite. Cette très belle expérience a abouti à la parathyroïdectomie chirurgicale et à la guérison de la maladie.

Cette maladie de Recklinghausen est une maladie très spéciale qui survient le plus souvent chez les femmes à l'âge de vingt ou trente ans, débutant souvent par des *douleurs* diffuses siégeant au niveau du plein des membres ou dans la colonne vertébrale, douleurs qui reparaissent pendant de longues périodes avec sensation de faiblesse des malades ; pendant ce temps, on les traite pour toutes les maladies possibles. Puis apparaissent les *lésions osseuses*, représentées, soit par des hypertrophies du crâne qui augmente de volume, ce qui oblige

(1) Voir la description complète des ostéoses parathyroïdiennes dans *Physiopathologie des syndromes endocriniens*, 1933, p. 90.

les malades à changer de chapeau ; les sujets présentent une saillie anormale des bosses frontales et des maxillaires supérieurs; soit par des hypertrophies diffuses et des hypertrophies localisées au niveau d'un tibia et au niveau d'un fémur. Alors survient une période de *fractures spontanées*, durant laquelle les malades se fracturent, les jambes surtout, avec une extrême facilité : à ce moment, on pense à la syphilis et on leur fait un traitement ; les accidents continuent et le malade entre dans une grande *période de déformation osseuse* : le tronc s'affaisse, les jambes se replient, présentent des concavités tantôt internes, tantôt externes, la tête est toujours grosse, les membres supérieurs sont peu déformés.

A cette époque, le malade est examiné aux rayons X ; on constate que les os ont perdu une grande partie de leur calcium, ils ont des bords flous et en particulier les os du crâne prennent un aspect ouateux avec des bords imprécis. Au niveau des membres, ils sont souvent augmentés de volume en sens transversal, mais cette augmentation est due à la présence d'un os creusé de géodes, d'où le nom fibro kystique. Sur la radiographie on voit des ombres qui, au lieu d'être nettes et à bords précis comme des os normaux, présentent des bords flous, des déformations, et à leur intérieur, des petits espaces clairs, arrondis, qui caractérisent l'image géodique.

Ces déformations se retrouvent au niveau du bassin, de la colonne vertébrale, au niveau des os des membres d'une façon diffuse ou localisée, et si la maladie continue, les malades perdent tout leur calcium, ils se tassent complètement et ne peuvent plus sortir de leur lit.

Au point de vue biologique, la calcémie est toujours élevée, elle s'élève à 200 mmgr., en plus on observe de l'hypophosphorémie, par suite d'une élévation de la phosphatase à peu près constante. Il existe beaucoup de calcium dans les urines et dans les matières fécales et on peut en observer de 300 à 1.300 mmgr. au lieu de 180 à 200 mmgr. : donc hypercalcémie et hyperélimination aux voies de sortie.

Il va en résulter des manifestations morbides à ces voies de sortie : lithiases urinaires, hématuries et, dans certaines observations, le médecin est arrivé au diagnostic de maladie de Recklinghausen par l'hématurie.

On peut constater des crises gastriques dues à la lithiase calcique de l'estomac et de l'hypocalcémie musculaire qui aboutit à cette asthénie très spéciale, à cette sensation de fatigue, d'hypotonie avec di-

minution de la chronaxie, syndrome musculaire entièrement opposé à celui de la tétanie.

Quand cette maladie a été découverte et qu'on en a connu les raisons immédiates, les chirurgiens sont entrés en jeu avec la parathyroïdectomie. Elle consiste à enlever une parathyroïde atteinte d'un adénome, cause de l'hypersécrétion hormonale.

Après l'opération, les phénomènes fonctionnels, les douleurs disparaissent, les malades retrouvent leur sommeil et leur tranquillité ; le taux de la calcémie diminue et peut même descendre au-dessous du taux normal, et alors apparaissent des petites crises de tétanie, surtout si l'on a enlevé une trop grande partie de parathyroïdes. Les os se recalcifient et on assiste aux rayons X à la transformation complète de l'os qui récupère rapidement son opacité normale et ses bords précis. La maladie de Recklinghausen est ainsi devenue une maladie chirurgicale après avoir été longtemps une maladie essentiellement médicale.

Aussi les chirurgiens ont-ils voulu étendre le cadre de la maladie fibro-kystique de Recklinghausen à toutes les maladies qui pouvaient s'accompagner de décalcification osseuse. Parmi celles-ci, l'*ostéomalacie* est une maladie qui se rapproche de la maladie fibro-kystique, mais qui n'en a ni les lésions ni le métabolisme. L'ostéomalacie est un ramollissement osseux diffus. Au point de vue clinique les phénomènes sont les mêmes, sauf le crâne qui n'est pas aussi typique que dans la maladie de Recklinghausen ; aux rayons X, cette maladie ne présente seulement que de la décalcification centrale, en somme un ramollissement de l'os de dedans en dehors, tandis que dans la maladie de Recklinghausen le ramollissement se fait de dehors en dedans.

On a cherché dans l'ostéomalacie des raisons permettant de penser à une cause parathyroïdienne ; il semble qu'il existe des ostéomalacies dues à des lésions parathyroïdiennes et des ostéomalacies qui ne sont pas dues à ces lésions : la calcémie n'est pas constamment élevée et, après ablation des parathyroïdes, on n'a pas toujours enregistré d'améliorations.

J'en dirai autant de l'*ostéite déformante de Paget* avec son gros crâne, sa déformation concave des jambes : le malade se tasse, mais présente des hypertrophies osseuses plutôt que des décalcifications kystiques ; dans l'ostéite déformante de Paget, on n'observe pas ou exceptionnellement d'hypercalcémie.

On a voulu rattacher aux mêmes troubles le *Leontiasis ossea* de Virchow, le *rhumatisme chronique déformant* et même la *sclérodermie* De plus en plus, on a eu tendance à faire dépendre des fonctions parathyroïdiennes bien des maladies différentes : on a enlevé à des rhumatismes déformants leurs parathyroïdes, espérant obtenir les mêmes résultats que dans l'ostéose fibro-kystique, mais malheureusement le rhumatisme déformant est une maladie complexe et on n'a pas amélioré l'état des malades. C'est que dans la majorité des cas de rhumatismes chroniques, il n'existe pas d'élévation du calcium sanguin et l'on ne parvient avec l'opération qu'à diminuer les contractures musculaires douloureuses et qu'à augmenter l'opacité osseuse, et c'est la conclusion d'une excellente thèse de Jules Vincent (Paris, 1933). C'est avouer l'insuccès partiel de la parathyroïdectomie dans le rhumatisme chronique.

En tout cas, vous voyez se dégager deux notions : dans les hypofonctionnements, la guérison s'obtient par adjonction de l'hormone ou adjonction de calcium ; dans la surproduction la guérison résulte de l'ablation de l'organe et c'est exactement ce que nous avons vu au point de vue expérimental.

ORIENTATION GÉNÉRALE

Pour comprendre le métabolisme calcique et ne pas tomber dans les erreurs de ces dernières années, voici le dessin schématique que je vous propose :



Le calcium digestif est fixé sur les os par l'intermédiaire du fac-

teur D en même temps il ravitaille le plasma ; ce plasma est lui-même ravitaillé par les os, puisqu'ils constituent la réserve en calcium, et cette fonction du ravitaillement du plasma s'exagère quand la parathyroïde fonctionne en excès. Si le plasma, sous ces deux apports, se trouve en surcharge, le débit urinaire augmente. Mais la parathyroïde a aussi pour fonction de stabiliser le calcium du plasma, sa carence aboutit aussi à une augmentation du débit urinaire, qui cette fois vient du plasma seulement.

Ce calcium plasmatique agit sur le muscle qui nous donne une réaction positive avec l'asthénie et une réaction négative avec l'hyperexcitabilité.

Le plasma apparaît ainsi en équilibre calcique sous différentes influences : l'influence hormonale est absolument indispensable, puisqu'elle le ravitaille avec le calcium osseux et qu'elle empêche l'élimination du calcium par voie urinaire. Lorsqu'on supprime les parathyroïdes, le calcium disparaît du plasma et l'hypocalcémie apparaît, avec toutes ses conséquences.

Si au contraire la glande parathyroïde est en période d'excitation, elle enlève du calcium osseux, elle charge le calcium plasmatique et il se produit une sortie de calcium en surcroît. Dans l'hypofonctionnement, c'est une fuite du calcium plasmatique et dans l'hyperfonctionnement, c'est une surcharge du calcium plasmatique, si bien que l'on peut conclure que l'hormone parathyroïdienne a la propriété d'équilibrer le plasma sanguin, en favorisant l'apport et en empêchant la sortie urinaire.

L'apport digestif joue aussi un rôle important et peut être la cause du rachitisme ; les rhumatismes chroniques, les ostéoporoses, qui peuvent se rapprocher du rachitisme, auront comme signe absolument nécessaire l'absence de trouble de la calcémie, car, si vous avez un déficit d'entrée, l'os sera lésé le premier, mais il aura toujours assez de calcium pour ravitailler le plasma.

Donc, c'est la calcémie qui fait l'argument de diagnostic actuellement entre les ostéoses d'origine parathyroïdienne et les troubles dus à la vitamine D et à l'apport en calcium.

CHAPITRE XIII

LE CHLORURE DE SODIUM ET LES CHLORÉMIES

Le chlorure de sodium est de toutes les substances celle qui s'élimine totalement, sans se dissocier dans l'organisme, donc c'est par excellence la substance de traversée.

ÉQUILIBRE PLASMATIQUE

Le chlorure de sodium est indispensable à la vie et on l'a attribué à la présence de chlorure de sodium dans la masse marine primitive qui contient de 25 à 27 ‰ de NaCl ; la présence de chlorure de sodium chez tous les animaux vivants et en particulier chez les Vertébrés autorise certaines opinions sur les origines des êtres vivants.

Le chlorure de sodium est absorbé par voie digestive sous la forme de chlorure de sodium ; il entre par osmose dans l'organisme où il va prendre place sous forme de :

Sel de constitution à l'intérieur des tissus ;

Sel de circulation dans le sérum et le plasma ;

Sel de réserve dans des tissus et en particulier dans le tissu interstitiel.

L'organisme ayant constamment besoin de chlorure de sodium, si l'alimentation n'en apporte pas, il devra se ravitailler lui même, d'où la nécessité d'une réserve constante de sodium, qui aide à l'établissement d'un équilibre plasmatique de chlorure de sodium ; cet équilibre constituera la chlorurémie normale.

La *chlorurémie normale* dans le plasma, comme l'a montré Ambard, oscille durant la journée entre les chiffres de 5,60 et 6,31 ; dans les sérosités, dans le liquide céphalo-rachidien, dans les épanchements, on retrouve à peu près le même taux de sodium avec une majoration

d'un gramme. Ce chlorure de sodium peut être dissocié en ions chlore et en ions sodium qui représentent 85 % de la constitution du chlorure de sodium. L'équilibre normal qui s'évalue $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ est de $\frac{1,80}{3,60} = 0,50$; cet équilibre fait que, dans la circulation, le sang est maintenu constamment à une charge chlorurée normale et que les globules rouges, les leucocytes et les cellules peuvent y trouver un milieu favorable ; le tissu interstitiel constitue le lieu de ravitaillement de cette charge chlorurée du plasma.

ÉQUILIBRE TISSULAIRE

Pour faire la démonstration de ce rôle du tissu interstitiel, étudions les jeûneurs : supprimons à un sujet une grande partie de son eau d'absorption, son alimentation normale et le chlorure de sodium, nous observons pendant un certain temps, comme chez le jeûneur Succi, une élimination environ de 10 gr. de NaCl par jour, puis après quelques jours, ce taux de 10 gr. baisse progressivement pour atteindre à la fin un taux de 0 gr. 20 d'élimination quotidienne de chlorure de sodium.

Mais, dans une autre expérience, à ce jeûneur rendons par exemple 10 gr. de chlorure de sodium par jour ; nous remarquons que ce chlorure ne s'élimine pas immédiatement ; il s'emmagasine et il faut attendre 2 à 3 jours pour voir apparaître dans les urines, d'abord une partie, puis la totalité du chlorure de sodium absorbé. Le chlorure de sodium des tissus interstitiels a été éliminé, et quand on reprend l'absorption de chlorure, il commence par s'emmagasiner dans les tissus.

Ces expériences serviront en pathologie comme procédé d'exploration, mais il faut se rappeler que la sortie du sel par les urines est toujours accompagnée d'une sortie de l'eau, de même que la retenue du sel s'accompagne toujours de retenue de l'eau. Ces conclusions formulées par Widal et Javal sont toujours exactes.

Prenons un sujet normal à la diète déchlorurée ; il élimine 2 gr. 50 à 3 gr. de chlorure de sodium par les urines, par jour : donnons-lui 10 gr. de sel en plus de son alimentation déchlorurée, il augmente le chiffre de son chlorure de sodium d'élimination, mais il met 3 jours pour atteindre le taux de 12 à 13 gr. et d'une façon progressive. Cette exploration du rythme en échelons, préconisée par Widal et Pasteur

VALLERY-RADOT est utilisée en clinique : si nous avons affaire à des néphrites ou à des sujets qui ont une élimination rénale ou une traversée tissulaire du chlorure de sodium anormale, le rythme en échelons, au lieu de se faire en 3 jours, s'étale sur 5, 6, 7, 8 jours sans atteindre jamais le chiffre de l'absorption totale : le chlorure de sodium dans ces cas est retenu dans les tissus et en même temps on observe l'augmentation de poids. Ces observations devront conduire à la conclusion suivante : le chlorure de sodium est retenu par les reins puisque c'est au niveau des reins, ou mieux dans les urines, qu'on s'aperçoit de sa diminution d'élimination ; retenu par les reins, il doit donc être retenu dans le sang et de là vient l'erreur d'un mot : chlorurémie.

La chlorurémie en effet, physiologiquement comme pathologiquement, n'existe pas ou presque pas ; chlorurons un organisme à haute dose, le chlorure sanguin ne change pas ; de même chez un sujet qui n'élimine pas de chlorure de sodium par les urines, le chlorure sanguin ne s'élève pas, il n'y a pas, comme l'ont montré ACHARD et LOEPER, de chlorurémie et ces auteurs l'ont prouvé dans une expérience : on lie les uretères d'un chien, le taux de chlorurémie change peu pendant les jours qui suivent la ligature des deux uretères. Alors que devient le chlorure de sodium retenu ? Dégageons les deux uretères de cet animal, rétablissons sa perméabilité urinaire ; immédiatement, il s'établit une polyurie avec chlorurie abondante. L'animal avait donc conservé ses chlorures, sans les mettre en circulation.

En somme, lorsque l'élimination du chlorure de sodium ne peut se produire dans les urines, le chlorure de sodium est emmagasiné avec de l'eau dans les tissus et lorsque la voie urinaire redevient perméable, le chlorure de sodium sort par les reins, avec son eau de dissolution, sans que le taux du NaCl circulant s'en ressente d'une façon notable. Ces données classiques s'appuient sur des experiences très précises ; il en résulte une notion pratique ; pour étudier le métabolisme du chlorure de sodium, il faut observer les bilans d'entrée et de sortie et surtout étudier l'évolution de la courbe de poids, puisque le poids du sujet traduit la rétention de l'eau de dissolution : la courbe de poids devient ainsi le témoin de la rétention tissulaire des chlorures (CHAUFFARD, WIDAL).

Quel rôle joue le chlorure de sodium dans les tissus ? A concentration de 6, 7 ou 9 ‰ suivant les cas, il maintient la facilité des échanges et, par là, la vitalité tissulaire. Les lois de l'osmose expliquent les tra-

versées de membrane et les diffusions obéissent souvent aux concentrations moléculaires. Or le chlorure de sodium est le facteur le plus important de la concentration moléculaire du plasma, il occupe ainsi une place primordiale dans les traversées tissulaires et c'est pourquoi on peut dire que le chlorure de sodium joue un rôle cytophylactique. Le Δ ou point de congélation du sérum — 0°56 varie peu et exprime le taux de concentration du chlorure du sodium nécessaire à la vie cellulaire. Mais nous verrons que, dans ces échanges tissulaires, il n'existe pas que la concentration moléculaire et que le NaCl ne correspond qu'à un petit côté du problème.

La notion des concentrations chlorurées est employée en pratique pour apprécier ce qu'on appelle la *résistance globulaire*.

Lorsque l'on veut étudier la résistance des globules rouges, on les répartit dans des tubes des concentrations chlorurées de plus en plus faibles; la technique se pratique de la façon suivante : on prend une solution à 7 ‰. on met d'abord dans un tube 70 gouttes de cette solution, dans un autre 69 gouttes et 1 goutte d'eau distillée, 68 gouttes et 2 gouttes d'eau distillée et ainsi de suite, si bien que dans chaque tube on obtient une concentration de 7 ‰, 6, 9 ‰. 6, 8 ‰, etc. ; on ajoute ensuite des globules rouges dans chaque tube et on cherche dans quel tube se produit l'hémolyse. Cette hémolyse apparait. quand la tension osmotique aura rompu les globules rouges. Cette concentration moléculaire limite d'hémolyse correspond aux chiffres de 4. 4 ‰ ou 4, 2 ‰ à l'état normal. Dans les ictères hémolytiques congénitaux, on observe une fragilité anormale des globules rouges, qui se rompent dans des solutions de 6 ou 7 ‰.

Il existe donc, comme l'ont montré ACHARD et PAISSEAU, une osmonocivité, quand le taux de concentration est trop faible, comme quand il est trop élevé.

Les globules blancs eux-mêmes dans des expériences que j'ai faites sont extrêmement sensibles à l'osmo-nocivité et il arrive souvent que dans les solutions à 6 ‰, les globules blancs perdent leur activité pseudopodique et leur vitalité ; il leur faut des solutions à 7, 5 ou 8 ‰. Le globule blanc est particulièrement sensible aux différences de tonicité. L'organisme cherche donc à atteindre le but d'équilibrer le plasma, de façon à conserver la vitalité normale des globules blancs et des globules rouges

LES SORTIES

Ce chlorure de sodium sort tout d'abord par le suc gastrique sous la forme d'acide chlorhydrique et, lorsqu'il existe une hypersécrétion chlorhydrique, ou des vomissements répétés d'hyperchlorhydrie, l'organisme doit se ravitailler en chlorure de sodium pour compenser cette perte. Cette élimination est considérable, puisque en 24 heures la sécrétion gastrique correspond à une perte de 7 gr. de sel dans 1.500 cmc. ; or les 4 litres de sérum contiennent 12 gr. de chlore. Il faut donc une reprise digestive, si on admet que le tube digestif est seul pour assurer la sécrétion chlorhydrique.

Il se produit comme conséquence de cette perte en HCl un phénomène très curieux dans les hyperchlorhydries, le phénomène de la vague alcaline : l'hyperchlorhydrie emprunte l'ion chlore au chlorure de sodium, il reste un ion sodium ; cet ion sodium traverse l'organisme et modifie certainement l'équilibre acide-base en élevant la réserve alcaline, puis il s'élimine par voie urinaire, alcalinise les urines et provoque la précipitation facile des phosphates, d'où la phosphaturie postprandiale, les urines blanches après le repas traduisent donc cette alcalinisation vigoureuse des urines. Pendant cette vague alcaline, les sujets sont fatigués, déprimés, hypotendus et ressentent des phénomènes qui traduisent cet état d'alcalose. Dans un cas pareil, il semble inutile de saturer en acide l'organisme, car on peut ainsi irriter l'estomac et exagérer la sécrétion chlorhydrique ; il faut s'adresser à la sécrétion chlorhydrique elle-même, en supprimant les causes, pour empêcher ainsi l'élimination du sodium par voie urinaire.

Toutes les sécrétions, la bile, la sécrétion intestinale, le mucus, les larmes, la sueur contiennent du chlorure de sodium.

Enfin, les reins éliminent la plus grande quantité de chlorure de sodium : la concentration maxima est de 22 à 24 °/oo et peut s'élever jusqu'à 30 à 35 gr. °/oo chez certains sujets, mais l'élimination normale par jour est en général de 15 gr.

Le seuil sanguin est à 5,60 pour le chlorure de sodium et à 3 gr pour le chlore ; ces taux dépassés, l'élimination urinaire apparait pour rétablir l'équilibre sanguin et cette élimination urinaire se produit suivant la formule de la constante chloruro sécrètoire d'Ambard :

$$\frac{\text{Chlorure du sang-seuil}}{\sqrt{\text{Debit de NaCl en 24 h.}}}$$

Chaussin a soutenu qu'il se produisait un phénomène de compensation entre le chlorure et l'urée ; dans les très fortes concentrations d'urée, il semble en effet qu'il se fasse une baisse du chlorure de sodium et que, dans les grosses éliminations de chlorure de sodium, on puisse observer une diminution de la concentration de l'urée.

PATHOLOGIE

La pathologie due aux troubles de traversée du chlorure de sodium comprend deux groupes de faits : les hyperchlorurations et les hypochlorémies.

Les hyperchlorurations.

Je dis hyperchloruration et non hyperchlorurémie, puisque nous avons vu que l'hyperchlorurémie n'existe que dans une marge étroite et reste infinitésimale.

Il existe des *rétentions chlorurées sèches*, décrites autrefois par Ambard et Beaujard et dont j'ai étudié avec mon ami Bergouignan un des premiers cas en 1906 : il s'agit de sujets généralement atteints de néphrites chroniques hypertensives, quelquefois accompagnées de bruit de galop, avec un peu d'albumine dans les urines. Les sujets sont amaigris, ne présentent pas d'œdème, peu d'azotémie ; si on étudie leur bilan chloruré, c'est-à-dire le mode d'élimination du chlorure de sodium par les matières et les urines, tous les jours, en comparaison de la quantité de chlorure de sodium ingéré, on constate qu'à certains moments le sujet decharge des quantités de chlorure de sodium sans polyurie et sans diminution de poids Il faut forcément admettre dans ces cas que le chlorure de sodium a été conservé dans les tissus, sans eau de dissolution. Si on met ces sujets au régime déchloruré, ils gagnent du poids et reprennent de l'appétit, à mesure qu'ils éliminent le chlorure de sodium de cette rétention sèche.

Ces faits ont été aussi signalés par Blum et Caulaert qui observent une élévation du chlore plasmatique à 4, 8 ; pour le chlore, il est possible d'observer une anomalie sanguine beaucoup plus nette que pour le chlorure de sodium, et dans les rétentions chlorurées sèches, Blum et Caulaert ont signalé l'élévation du chlore sanguin et plasmatique.

Les rétentions hydro-salines représentent la grande majorité des faits de la pathologie des hyperchlorurations.

On étudie ces rétentions hydro-salines à l'aide de :

L'épreuve des bilans, jugée par la quantité de chlorure de sodium ingérée et la quantité de chlorure de sodium éliminée ;

L'évolution des poids quotidiens, suivant la technique du Pr Chauffard ;

L'épreuve de la *chlorurie provoquée* d'Achard, Loeper et Laubry, qui consiste à donner brusquement du chlorure de sodium à des sujets et à observer comment évoluent leur courbe de poids et leur bilan ;

L'épreuve du *rythme en échelons* de Widal et Pasteur Vallery-Radot, qui consiste à donner à un malade à la diète déchlorurée, 10 gr. de chlorure de sodium et à observer le mode d'ascension du sel urinaire : si le sujet n'est pas normal, s'il existe une rétention hydrosaline, le taux d'élimination s'élève en plus de 6 jours et n'atteint jamais la quantité de sel absorbée, en même temps le poids du malade augmente.

On peut observer :

Le rythme normal qui atteint 10 à 12 gr. en 4 jours ;

Le rythme étalé ;

Le rythme en petits échelons ;

L'absence d'échelons.

On enregistre ces phénomènes dans les *maladies infectieuses aiguës*, dans la pneumonie, dans la fièvre typhoïde par exemple. Si l'on étudie, durant l'évolution de la maladie fébrile, l'évolution du poids, on constate qu'il ne varie pas ; en même temps le chlorure de sodium s'élimine à des taux très bas, même aprés absorption d'une grande quantité de chlorure de sodium. Mais lorsque la guérison survient, à la convalescence, brusquement la quantité des urines augmente, le chlorure de sodium s'élimine en quantité considérable de 20, 30 gr. pour des alimentations presque déchlorurées. En même temps, se produit une chute rapide du poids, c'est l'amaigrissement habituel des convalescents.

Pendant l'évolution de la maladie, le malade conserve dans ses tissus, en réserve, du chlorure de sodium et de l'eau ; il consomme par contre ses protides et ses graisses, cette déperdition est cachée par la rétention tissulaire hydrosaline. A la guérison, la polyurie critique débarrasse l'organisme de cette infiltration et l'amaigrissement, qui se dévoile, montre l'importance des déficits en substances de réserve.

Ces décharges critiques de chlorure de sodium ont été parfaitement

étudiées par ACHARD et LOEPER, qui ont en même temps montré que, dans cette évolution, la chlorurémie et même la chlorémie ne changent pas et que le sang conserve à peu près la même constitution ; la crise urinaire vient de l'eau et du chlorure de sodium tissulaire.

Chez les *cardiaques*, le phénomène s'observe de la même façon en période d'asystolie : le chlorure de sodium ne traverse pas et le malade fait de l'œdème ; lorsqu'il fait sa crise urinaire digitalique, le chlorure de sodium est rejeté dans les urines avec son eau de dissolution.

Chez les *hépatiques*, on peut aussi observer des œdèmes dus au chlorure de sodium et la première expérience a été publiée par Pr CHAUFFARD qui faisant des injections intraveineuses de solution de chlorure de sodium hypertonique à un ictère infectieux a observé l'apparition d'un œdème de face. Ultérieurement, lorsque A. CHAUFFARD étudie les crises urinaires de l'ictère catarrhal ou de l'ictère infectieux, il retrouve, comme dans les maladies infectieuses, la même crise chlorurée et le même amaigrissement. Le processus est le même.

Chez les *rénaux* enfin, l'évolution des œdèmes est aussi étroitement liée au métabolisme du chlorure de sodium et F. WIDAL a très justement insisté sur ces phénomènes dans les premiers travaux qu'il a publiés avec LEMIERRE et JAVAL. Ces recherches se rapportaient à des néphrites, auxquelles alternativement on administrait 10 gr. de chlorure de sodium ou un régime déchloruré pendant quelques jours; chaque fois que l'on chlorurait ces malades, le poids augmentait et les œdèmes apparaissaient, œdèmes des téguments, donnant la cupule à la pression du doigt, œdème des séreuses sous la forme d'hydrothorax ou d'ascite, œdèmes de toutes sortes, et même œdème laryngé ou œdème pulmonaire ; le régime déchloruré était suivi de crise chlorurée urinaire et de chute du poids ; donc on faisait, au cours des néphrites hydropigènes, apparaître les œdèmes avec du chlorure de sodium, comme d'ailleurs on les faisait disparaître en le supprimant.

Mais pendant l'évolution de ces maladies rénales, on n'observe pas de chlorurémie ; l'équilibre sanguin est normal. Le Pr ACHARD a bien fait remarquer que certains gros œdèmes provoqués par le chlorure de sodium ne s'accompagnent pas d'élévation du chlorure du sang, dont le taux peut même parfois s'abaisser jusqu'à 5,6 ou 5,8. AMBARD observe qu'il n'y a pas de rétention chlorurée sanguine, qu'il n'y a donc pas de chlorurémie ; WIDAL et AMBARD soutiennent que, si un sujet néphré-

tique retient du sel, c'est parce que le seuil chloruré est trop élevé vis-à-vis de sa chlorurémie : mais ce n'est pas une raison pour supposer que la chlorurémie s'élève.

Comment expliquer ce phénomène? Étant donnée l'existence d'un seuil élevé, le taux chlorurémique s'élève, mais immédiatement, le tissu interstitiel intervient et fait baisser ce taux chlorurémique, et le dépassement du seuil ne peut pas se produire : il y a bien rétention chlorurée, seulement elle ne se produit pas aux reins mais dans les tissus.

On peut observer des *rétentions chlorées*, des hyperchlorémies plasmatiques ou globulaires qui ont surtout été étudiées par AMBARD et BLUM. Vous connaissez la formule du rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plamastique}} = 0{,}50$ qui représente l'équilibre chloré du plasma et des globules ; on admet schématiquement que la concentration du chlore globulaire représente la concentration tissulaire et que la concentration plasmatique représente la concentration du chlore circulant, et suivant l'évolution de ce rapport, on pourra savoir si l'organisme s'infiltre ou non en chlore. Le fait ne semble pas aussi exact qu'il l'a paru au début.

Il existerait, d'après BLUM et AMBARD, un syndrome clinique de chlorémie globulaire, même avec une chloropénie plasmatique. Ainsi, au cours des néphrites chroniques, peut apparaître, dans certaines circonstances, un syndrome toxique avec dyspnée, convulsions, anorexie, vomissements quelquefois répétés. Ces symptômes d'urémie s'accompagnent souvent d'une augmentation du chlore globulaire, si bien que certains auteurs ont prétendu que c'était la fixation du chlore globulaire sur le système nerveux qui provoquait les phénomènes convulsifs de certaines urémies azotémiques. Ces symptômes accompagnent une azotémie élevée, car nous avons affaire à des néphrites azotémiques, et dans ces cas, on observe toujours de l'acidose et de la diminution de la réserve alcaline.

C'est en somme la symptomatologie de toutes les néphrites chroniques interstitielles *sans œdème*, avec accidents toxiques azotémiques ; il n'existe pas de grandes urémies azotémiques en général sans élévation du chlore globulaire et acidose. Mais c'est seulement à la période terminale que l'on observe ces syndromes. On peut dire que la chlorémie globulaire ne constitue qu'une expression clinique terminale.

Les hypochlorémies.

A côté de ces syndromes, il en existe d'autres, les hypochlorémies : elles proviennent ou d'une insuffisance d'arrivée ou d'un excès de départ.

Les insuffisances d'arrivée sont causées par les privations, les sténoses digestives, les occlusions intestinales (Gosset, Binet, Petit-Dutaillis et Favre), les sténoses du pylore, les vomissements répétés qui empêchent la pénétration du chlorure de sodium .

Les excès de départ proviendront des vomissements, qui éliminent du chlore, et des diarrhées profuses.

Enfin certains sujets peuvent présenter des vomissements d'accompagnement ou des diarrhées d'accompagnement au cours de certaines néphrites : certains malades de chirurgie, les brûlés de Pierre Duval, les prostatectomies de Legueu et Fey peuvent présenter les mêmes symptômes et les mêmes hypochlorémies.

Dans ces conditions, apparaît l'hypochlorémie qui atteint à la fois le plasma et les globules, avec, parfois, baisse du rapport, et qui peut prédominer sous forme d'une chloropénie plasmatique ou d'une chloropénie globulaire.

Au point de vue clinique, il n'existe pas de syndromes d'hypochlorémie, car l'hypochlorémie n'est qu'une conséquence d'un désordre chimique ; on a affaire à des sujets qui ont une occlusion intestinale, des vomissements ou des diarrhées; entre ces faits, il n'y a pas de caractères communs.

Comme accompagnement de ces hypochlorémies, on observe de l'azotémie par manque de sel, signalée par Rathery et Blum, et qui peut s'élever à des taux de 1 gr. ou 2 gr. et même 3 gr., mais alors seulement dans les néphrites aiguës. Dans ces cas, l'azotémie a comme caractère spécial qu'au lieu d'être exagérée par l'injection de chlorure de sodium, elle pourra être diminuée, et c'est par cette épreuve que l'on affirme que l'azotémie est due à un manque de sel ; le raisonnement est peut-être un peu facile, puisqu'il peut y avoir, entre l'administration du chlorure de sodium et la chute de l'azotémie, l'intervention d'autres facteurs que nous connaissons mal.

En même temps, il existe en général, une réserve alcaline haute qui caractérise ce qu'un élève de Rathery, Rudolf, a appelé la *chloropénie autonome*. Mais il est possible dans certains cas d'observer des chloro-

pénies avec des réserves alcalines moyennes, normales ou basses, et ces cas sont beaucoup plus difficiles à discuter pour fixer les indications de l'hyperchloruration. Ainsi imaginons une synthèse pathologique : un urémique vomit abondamment, il est azotémique, dans un état grave ; vomissant, il perd son chlorure de sodium, mais il a une réserve alcaline basse puisqu'il est urémique terminal ; vous n'allez pas dans ce cas lui injecter à haute dose du chlorure de sodium sans risquer d'accentuer ses phénomènes toxiques.

L'hypochlorémie est surtout représentée par l'abaissement du chlore plasmatique au-dessous du taux de 3 °/₀₀, par l'abaissement du chlore globulaire, qui peut baisser aussi, mais moins nettement. Dans ces cas, on observe toujours en même temps des phénomènes de déshydratation, que traduit l'hypotension artérielle.

Recherchons à quoi est due l'azotémie qui accompagne l'hypochlorémie. On a longuement étudié cette liaison des deux symptômes d'azotémie et d'hypochlorémie. Pour BLUM à Strasbourg, les deux substances, chlore et urée, établissent un équilibre sanguin : quand l'une baisse, l'autre s'élève. En réalité, les phénomènes d'équilibration moléculaire se comprennent difficilement entre l'urée et le chlorure de sodium. Il faut chercher une autre interprétation et RATHERY propose la suivante : la diminution du chlorure de sodium en circulation entraîne au niveau du rein un trouble fonctionnel qui aboutit à une rétention de l'urée. Cette interprétation n'est peut-être pas aussi vraisemblable qu'elle le paraît à première vue ; ainsi AMBARD, STAHL et KUHLMANN, récemment, ont publié une observation de chloropénie qui a persisté pendant un certain temps sans aucun trouble fonctionnel rénal.

Il est possible aussi d'invoquer l'oligurie ; l'élimination de l'urée nécessite une certaine quantité d'eau, étant donné que le rein ne peut pas concentrer l'urée de façon indéfinie ; les vomissements et la diarrhée, l'impossibilité de l'absorption d'eau établissent une oligurie, qui entraîne une azotémie de *retenue passive*.

TRAITEMENT

Rien n'est plus facile que de supprimer le chlorure de sodium ou de l'administrer, mais il faut savoir dans quelles conditions il faut le prescrire ou le supprimer.

Les indications de la *déchloruration* peuvent être cliniques ou chimiques ; les indications cliniques, ce sont les œdèmes en général et, dans ces cas, on peut provoquer avec la déchloruration des crises polyuriques qui favorisent très nettement la sortie du chlorure de sodium.

On peut aussi utiliser le laboratoire pour l'épreuve des bilans de déchloruration, ou pour faire un dosage de chlore plasmatique et globulaire, mais, dans la grande majorité des œdèmes, des syndromes hydrosalins, on ne trouve pas d'augmentation du chlore plasmatique et globulaire, et dans ces cas, c'est la *balance* qui constitue le moyen d'investigation le plus précieux. Si on veut pousser l'analyse plus loin, on fera les épreuves chlorurées, l'épreuve des échelons de Pasteur Vallery-Radot, de façon à voir si le chlorure de sodium administré augmente les œdèmes.

Après ces constatations, on prescrit un régime déchloruré. Je vous rappelle quelques notions indispensables :

Le lait contient 1 gr. 5 de chlorure de sodium par litre, donc le régime lacté n'est pas un régime déchloruré ; la viande contient 1 gr. pour mille, donc 1 kgr. de viande serait préférable à un litre de lait ; dans le pain, on trouve 5 gr. par kgr. et enfin dans le bouillon 8 gr. par litre à peu près. Il faudra donc interdire le pain, diminuer la viande, donner des légumes et une alimentation sans sel. En même temps, onpeut administrer de la théobromine chez les rénaux et de la digitale chez les cardiaques, médicaments qui favorisent l'élimination du chlorure de sodium.

Les indications de la *chloruration* sont différentes, mais il faut surtout savoir que la chloruration, et Merklen (de Strasbourg) a bien insisté sur ces notions, doit être employée avec prudence.

Nous voyons apparaître les syndromes hypochlorémiques surtout au cours des néphrites aiguës et presque jamais au cours des néphrites chroniques, donc presque toutes les observations se rapportent à des malades qui font des oliguries aiguës. Ce sont des sujets qui ne peuvent pas absorber assez de chlorure de sodium ou qui en rejettent par des vomissements et de la diarrhée; ce sont aussi des sujets porteurs d'occlusion intestinale, des brûlés ou des prostatectomisés. Tous peuvent être traités sur des indications précises.

Les renseignements de laboratoire seront utiles. Si vous êtes en milieu hospitalier, vous ferez étudier la réserve alcaline : si elle est

haute, vous pouvez chlorurer, si la réserve alcaline est basse, vous devrez agir avec prudence ; le chlore globulaire et le chlore plasmatique seront très utiles à connaître, mais il existe des cas où l'on a observé des accidents avec l'hyperchloruration, malgré le taux bas des chlores globulaires : il n'y a pas que le chlore, que le chlorure de sodium qui compte, il existe des conditions adjacentes du terrain. Enfin, on surveillera l'état des éliminations.

Comment administrer ce chlorure de sodium à des malades qui vomissent et ont de la diarrhée? Vous ne pouvez le prescrire par la bouche ; vous recommanderez le goutte à goutte rectal, et surtout les injections sous-cutanées de chlorure de sodium isotonique. On sera prudent avec les injections intraveineuses de chlorure de sodium concentré à 10 % à la dose de 20 ou 30 cmc., car il a pu en résulter dans certains cas des œdèmes du larynx ou même des œdèmes pulmonaires. Il vaut mieux laisser les solutions hypertoniques aux occlusions intestinales, aux grands brûlés, aux malades très graves.

Vous voyez l'importance de toutes ces notions au point de vue pratique. On peut les résumer de la manière suivante : le régime déchloruré aux balances hautes et aux œdèmes, le régime chloruré aux malades qui présentent des vomissements intenses, ou de la diarrhée, un état général sérieux, au cours de manifestations rénales aiguës. Dans la pratique courante, il n'est guère possible de faire une confusion, car les malades sont différents et l'on trouve toujours des notions cliniques et chimiques suffisantes pour diriger le traitement.

CHAPITRE XIV

LA TRAVERSÉE DE LA BILIRUBINE ET LES ICTÈRES

Il faut connaître les caractères de la bilirubine et ses origines pour comprendre nettement la distinction des ictères hémolytiques et des ictères hépatiques. C'est la raison pour laquelle, dans les traversées, celle de la bilirubine a une importance primordiale.

LA BILIRUBINE

La bilirubine est une substance classiquement d'origine hépatique. Au point de vue chimique, sa formation s'explique facilement : l'hémoglobine se décompose en deux éléments, la globine, protide de l'hémoglobine, et l'hématine, substance colorante, qui elle-même par hydratation donne deux substances, d'une part le fer et d'autre part la bilirubine. Donc, schématiquement, le pigment de l'hémoglobine est l'origine de la bilirubine, quand on lui enlève son fer.

Pour rechercher la bilirubine dans les urines, et dans le sérum, on emploie couramment la méthode de l'acide nitrique-nitreux, qui donne dans les urines les disques colorés caractéristiques de la réaction de Gmelin et dont certaines variantes, comme celle de la cocarde sur un linge obtenu en touchant le centre d'une tache de bilirubine par un agitateur chargé d'acide nitrique-nitreux, reproduisent le même phénomène.

Mais la réaction la plus intéressante est celle d'Hymans van den Bergh due à la coloration de la bilirubine sous l'effet d'un réactif formé d'acide sulfanilique et nitrite de soude, qui constitue le réactif au diazonium.

Lorsqu'on met de la bilirubine en présence de ce réactif dans une

solution peu acide, on obtient une coloration rose en quelque sorte spécifique de la bilirubine.

Hymans van den Bergh, dès ses premiers travaux, a montré que les sérums chargés en bilirubine se divisent en deux types ; ceux qui donnent la réaction rose au réactif du diazonium immédiatement, ce sont les *réactions directes*, et ceux qui donnent la réaction avec un certain retardement et surtout après adjonction d'alcool, ce sont les *réactions indirectes*.

Les bilirubines donnant la réaction directe semblent être des bilirubines libres et les bilirubines à réaction indirecte, ou bilirubines que j'ai appelées *dissimulées*, sont des bilirubines en adsorption avec les protides du sérum ; pour les déceler il faut casser cette connexion avec de l'alcool et c'est ainsi que se libère la bilirubine auparavant adsorbée.

La formule de la bilirubine est assez complexe et encore d'ailleurs à l'étude ; elle réunit quatre noyaux pyrroliques et un noyau furane et Fischer l'a décomposée ainsi :

```
          CH = CH
          |
          C  =  C         O              C = C — CH3
          |                                  |
    CH2 — C     C        NH        NH        |
                 \                  /        |
                  \                /      C = C — CH2 — CH2 — COOH
                   \              /
                    C ───────────
                    ||
                    C
                   /  \
                  /    \
CH2 — CH — C  =  C      \          C = C — CH3
                 NH        NH          |
     CH3 — C  =  C                 C = C — CH2 — CH2 — COOH
                 |                     |
                 OH                    CH3
```

D'après Küster $C^{33}H^{36}N^{4}O^{6}$

Cette bilirubine ne peut que très difficilement être obtenue par voie artificielle ; on la prépare à l'aide de calculs biliaires ou de la bile de certains animaux.

On extrait ainsi une bilirubine qui donne la réaction des bilirubines indirectes ; c'est donc que l'extraction ne reproduit pas entièrement la bilirubine physiologique.

On a essayé d'opposer la formule des deux bilirubines et Griffith et Kaye en 1930 ont signalé que la bilirubine indirecte était une bilirubine pure, contenant quatre molécules d'azote et deux groupements

COOH, adsorbés presque entièrement aux protides, tandis que la bilirubine directe, celle qui donne la réaction immédiate, est une bilirubine à deux molécules d'azote. Cette dernière est soluble dans l'eau et c'est la solubilité dans l'eau de la bilirubine qui explique la différence entre la bilirubine directe et la bilirubine indirecte.

Comment va se former la bilirubine ? Elle traverse deux grandes étapes de formation, une étape extra-hépatique et une étape hépatique.

LA FORMATION EXTRA-HÉPATIQUE

La formation extra-hépatique est très facile à observer, une ecchymose traumatique passe au moment de sa résorption par toutes les couleurs bleu, vert, jaune ; cette mutation colorante est due à la bilirubinogénie locale ; l'hémolyse des globules rouges a spontanément libéré de la bilirubine.

En *pathologie*, on observe le même phénomène dans les hémorragies méningées, il fut étudié par Froin et Boidin ; dans certains hémothorax, il est signalé par Guillain et Jean Troisier : au début de l'hémothorax, il existe du sang pur dans l'épanchement ; progressivement le sang hémolyse et un pigment jaune de bilirubine apparaît. Donc pathologiquement, toute destruction sanguine peut être suivie d'une *bilirubinogénie locale*.

En *physiologie*, les notions sur la bilirubinogénie extra-hépatique sont classiques puisqu'elles remontent à Virchow en 1847 qui a étudié la dégradation de l'hémoglobine et la formation de bilirubine. Neumann en 1888 observe que la résorption du sang injecté, pris par les phagocytes, est suivie de l'apparition de cristaux de bilirubine à l'intérieur seulement de ces phagocytes. Ce sont des notions classiques qui prouvent que toutes les fois qu'il se fait une destruction sanguine, on peut voir apparaître de la bilirubine ; dans toutes ces expériences nous avons affaire à des anomalies de résorption du sang.

Mais la notion de la formation extra-hépatique de la bilirubine est indiscutable, même en dehors de l'extravasation sanguine Les expériences d'hépatectomie de Mann, Bollman et Magath sont toujours suivies d'apparition dans le sérum d'une certaine quantité de bilirubine pendant les 8 ou 10 heures de survie de l'animal. Cette bilirubine est forcément due à une formation extra-hépatique, puisque le foie est enlevé.

De ces constatations on a, un certain temps, conclu : la bile est formée en dehors du foie, cet organe joue un rôle d'excrétion de la bile comme le rein pour l'excrétion de l'urée et c'est l'interprétation de BRULÉ, HINGLAIS et FROMENTIN.

J'ai eu l'occasion de reprendre les expériences de MANN, BOLMAN et MAGATH avec une autre technique. Elle m'a, de même, prouvé l'existence d'une bilirubinogénie extra-hépatique. Avec mes collaborateurs GARLING-PALMER, LANCON et GADOS, j'ai vu qu'après l'hépatectomie totale, le sang du chien, qui normalement ne contient jamais de bilirubine, se charge d'une certaine quantité de bilirubine jusqu'au taux de 6 mmgr. par litre : cette bilirubine, formée après l'hépatectomie, reste indirecte à la réaction d'H. v. d. BERGH, c'est-à-dire que, pour la mettre en évidence, il faut rompre sa combinaison avec les protides à l'aide de l'alcool. Le taux de bilirubine formée est toujours minime, mais si, en même temps que l'on fait l'hépatectomie, on pratique une splénectomie, la bilirubinogénie ne se produit presque pas ou à des taux bien inférieurs. D'après ces constatations, nous avons pu conclure qu'il existe une bilirubinogénie extra-hépatique après hépatectomie et qu'elle semble surtout formée par la rate ; il s'agit toujours d'une bilirubine indirecte.

FORMATION HÉPATIQUE

Étudions maintenant la formation hépatique. Quel rôle joue le foie dans la formation de la bilirubine ? Les expériences sur la grenouille de KUNDE en 1850, de STERN sur les oiseaux en 1885 n'ont plus un intérêt suffisant. Actuellement pour parler de bilirubine, il faut choisir les bilirubines de Mammifères et c'est pourquoi les expériences de MANN, BOLMAN et MAGATH ont une telle importance.

Avec mon collaborateur GADOS, il y a un an, nous avons repris les expériences de la façon suivante ; nous comparons les animaux hépatectomisés à des animaux qui ont leur cholédoque lié, ainsi que leur canal cystique, pour éviter la fuite vésiculaire.

Au début de l'expérience, la bile, sécrétée par fistule temporaire du cholédoque, est réinjectée par voie veineuse, puis nous lions complètement les voies biliaires au-dessus de la fistule. Nous faisons cette injection de bile pour activer la diffusion de la bile formée, le

foie du chien pourrait en effet se remplir de bile et celle-ci ne pas passer dans la circulation.

Ces deux expériences donnent des résultats tout différents. Voici pris entre plusieurs un exemple que nous empruntons à un article de la *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie* (septembre 1932).

Soit le chien 72, P : 21 kgr. Anesthésie au chloralose, nous opérons suivant la technique précédente avec un prélèvement de bile de deux heures et demie : le chien sécrète 40 cmc. de bile réinjectée dans 130 cmc. de sérum chloruré isotonique. Les temps comptent à partir de la ligature :

	Avant	3 heures	6 h. 1/4	9 heures
Sang : H. v. den Bergh...	0	9 mgr. 45 dir. imméd.	16 mgr. 20	47 mgr. 25

Chez un chien hépatectomisé, 3 heures après l'hépatectomie, le taux de bilirubine dépasse rarement 6 mmgr. et ne donne qu'une réaction indirecte.

L'ascension de la bilirubine sanguine chez un animal, ayant son foie, se fait donc beaucoup plus vite et plus fortement que lorsque l'animal est hépatectomisé, et la bilirubine n'est pas la même : la bilirubine, foie présent, donne la réaction immédiate d'Hymans van den Bergh tandis que la bilirubine, foie absent, donne la réaction indirecte. Ces notions très intéressantes ont été reprises par d'autres expérimentateurs et actuellement il est classique de reconnaître que le foie fait la bilirubine directe et la rate de la bilirubine indirecte.

Or, si l'on étudie les conditions expérimentales de formation de cette bilirubine chez les animaux et que l'on compare, comme l'a fait Taniguchi, le chien hépatectomisé au chien à cholédoque lié, on peut enregistrer les résultats suivants :

Si, à un chien, on injecte 170 centimètres d'hémoglobine à 10 %, voici l'évolution de la bilirubinémie :

	2 heures	6 heures
Chien hépatectomisé............	0,95	0,9
Chien à cholédoque lié..........	3	4,7

De même, cinq heures après une injection sous-cutanée de toluylène diamine, de 0,04 par kilogr. on obtient ces taux :

	9 heures	12 heures	15 heures
Chien hépatectomisé............	0,1	0,4	0,55
Chien à cholédoque lié.........	2	3,4	4,5

Avec la phénylhydrazine, substance hémolysante, les réactions sont à peu près les mêmes.

Par conséquent se dégage cette notion : toute substance qui engendre, soit par hémolyse, soit par hépatolyse un ictère, le provoque beaucoup plus marqué, beaucoup plus formé de bilirubine libre, foie présent que foie absent.

Donc, le foie joue un rôle important dans la formation de la bilirubine.

On en a la preuve encore plus démonstrative dans des expériences que je poursuis actuellement et qui ne sont pas encore publiées : nous faisons avec H. Bénard, Dermer et Gajdos, des expériences de perfusion de rate et de foie : dans les perfusions de rate, le sang qui circule pendant 2 heures se charge en bilirubine, mais en une bilirubine donnant toujours la réaction indirecte et à très faible débit dépassant rarement 5 à 6 mmgr. par litre, tandis que dans les perfusions de foie, avec ligature du canal cystique, nous avons obtenu des débits de bile de 1 à 10 cmc. environ en 3 heures.

Si les voies biliaires sont liées, la formation dans le parenchyme du foie est de 4 à 15 mgr. par mille et dans le sang de 2 à 8 mgr. pour mille. Les perfusions confirment la notion que la rate forme la bilirubine indirecte et le foie la bilirubine directe.

CONCEPTION GÉNÉRALE DE LA BILIRUBIGÉNÈSE

La bilirubigénèse est donc un phénomène complexe qui nécessite la mise en jeu d'un couple d'organes : la rate et le foie. La rate réalise la première étape, le phénomène d'hémolyse, de destruction du globule rouge, de formation de bilirubine, qui, à ce moment, est encore fixée sur les protides et *dissimulée*. Elle passe dans la circulation porte et peut-être joue un rôle stimulant de la bilirubigénèse hépatique ; le foie intervient par sa propre activité, complète et augmente cette formation pour donner une bilirubine directe, franche, donnant la réaction immédiate d'Hymans van den Bergh.

Peut-être, d'après les travaux récents d'un de mes anciens collaborateurs, assistant des hôpitaux de Bruxelles, Victor Jourdain, faut-il encore distinguer une troisième bilirubine qui serait la bilirubine des téguments des ictériques à la fin des ictères. Prenez un ictère catarrhal

bénin, étudiez-le au point de vue sanguin et au point de vue urinaire, vous constaterez qu'à un moment donné les urines s'éclaircissent ; il n'existe plus de bilirubinurie et alors apparaît de l'urobilinurie. A cette époque, le malade est encore jaune, mais son sérum contient une bilirubine qui ne provient plus du foie, comme le prouvent les explorations chromagogues, mais du lavage des téguments, cette bilirubine donne une réaction indirecte. Dans la fixation tégumentaire, elle a changé de constitution, elle a cessé d'être une bilirubine directe hépatique ; elle est devenue analogue à celle que forme la rate dans la première étape de formation de la bilirubine.

Cette troisième bilirubine, que j'ai appelée la *bilirubine de retour*, s'oppose à la *bilirubine d'aller* qui est la bilirubine libre du début de l'ictère catarrhal.

APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE

Pour appliquer à la pathologie ces notions, nous devons opposer expérimentation et clinique : il existe en effet deux ictères, les ictères expérimentaux et les ictères humains.

1° *Ictères expérimentaux*.

Prenons un chien et intoxiquons-le à l'aide de phosphore ; il pourra présenter une dégénérescence graisseuse du foie mais sans ictère, surtout quand il est mis à la diète et quand l'intoxication phosphorée est rapide. J'ai comparé, en 1910, avec Lyon-Caen, le chien phosphoré simple à un chien auquel nous avions injecté à la fois de l'hémoglobine et du phosphore. Tandis que le premier restait sans ictère, le second faisait un ictère. Nous arrivions à cette notion : pour obtenir un ictère par hépatite dans certains cas expérimentaux, il est utile de réaliser en même temps une hémolyse, celle-ci apportant le pigment sanguin nécessaire pour aider à la formation de bilirubine.

Mais il faut ajouter qu'avec une intoxication phosphorée moins brutale, l'ictère apparaît sans qu'il soit nécessaire d'injecter de l'hémoglobine Voici un chien de 15 kgr., nous lui injectons, en 24 jours, 10 cmc. d'huile phosphorée 1/10, il fait au 10e jour un ictère qui s'accuse dans les derniers jours Dans ces cas, il ne se produit pas

qu'une lésion hépatique, on trouve sur les coupes de la rate, les traces d'un processus hémolytique sous forme de macrophagie de globules rouges et de dépôts d'hémosiderine dans les macrophages spléniques.

Dans d'autres expériences, nous utiliserons des produits hémolytiques comme la phénylhydrazine, substance trés hémolysante, et la toluylène diamine. substance à la fois hémolysante et hépatolysante : lorsque les animaux présentent avec ces produits des ictères, ils font à la fois de l'hémolyse, destruction de globules rouges, dont l'hémoglobinurie est la preuve, et une hépatite dégénérative ; ils ont donc associé nettement les deux processus hémolytique et hépatolytique. Leur ictère est beaucoup plus marqué que dans les intoxications uniquement hépatolytiques.

Il est presque impossible en expérimentation de séparer l'ictère hémolytique de l'ictère hépatique et cependant en pathologie humaine les faits se distinguent très nettement.

2° *Ictères humains.*

MÉTHODES D'OBSERVATION.

Chez l'homme, pour observer l'évolution des ictères, nous devons etudier les éliminations urinaires et surtout les traversées sanguines.

Nous n'insisterons pas sur la recherche de la bilirubine dans les urines. La réaction de Gmelin à l'acide nitrique nitreux est trop classique pour insister.

Dans la traversée sanguine, c'est le plasma ou le sérum qui vont nous apporter des renseignements précis sur le taux de traversée.

Je passe sur des méthodes d'exploration abandonnées aujourd'hui dont celle de Brugsch, de Leipzig, qui avait décrit la technique suivante : on injecte dans le derme d'un sujet ictérique une solution de ferricyanure de potassium à 1 % et cette solution est suivie dans certains cas, au niveau de l'endroit de l'injection, d'une coloration bleue que Brugsch attribuait à une transformation spéciale des pigments ferriques imprégnant la peau. Il avait divisé les ictères en deux groupes : ceux qui présentaient la réaction au ferricyanure de potassium et ceux qui ne la présentaient pas et il distinguait : l'ictère *flavin*, l'ictère jaune, donnant une réaction très légére au ferricyanure ; l'ictère *rubin*, l'ictère jaune-rouge, donnant une réaction très nette ; l'ictère

mélas, noir foncé, à réaction négative, et l'ictère *verdin* des occlusions du cholédoque donnant le plus souvent une réaction négative. Mais j'ai montré, avec mes collaborateurs, ainsi que d'autres auteurs, que cette distinction n'avait pas de base solide ; la réaction de BRUGSCH ne dépend que de la densité bilirubinique de la peau et on ne pouvait pas établir de classification clinique sur un renseignement de laboratoire aussi imprécis.

Pour déceler la *bilirubinémie*, on peut employer des techniques différentes :

La *méthode oxydante* à l'acide nitrique-nitreux de GILBERT et HERSCHER, qui s'obtient en diluant le sérum, en lui ajoutant de l'acide nitrique et en cherchant quel est le taux de dilution pour lequel on décèle le disque vert ou le disque bleu de la bilirubine ; celle de FOUCHET qui s'appuie sur la même réaction ;

Les *méthodes colorimétriques* qui ont toutes le même principe : comparer le sérum de l'ictérique à une solution colorée définie :

Technique de MEULENGRACHT qui compare le sérum de l'ictérique après dilution suffisante à une solution test de bichromate de potasse ;

Technique de l'*icterus index* des Américains qui s'appuie sur le même principe ;

Technique de *l'indice biliaire plasmatique*, que nous employons avec Henry WALTER, qui opère sur le plasma, avec un test de bichromate de potasse et d'orangé Poirier.

Technique d'ERNST et FORSTER, méthode colorimétrique après précipitation des albumines du sérum par l'acétone.

Toutes ces techniques s'appuient sur la colorimétrie simple du sérum ; elles ont l'avantage de permettre l'étude des hypobilirubinémies, mais elles ont l'inconvénient que certaines substances jaunes non bilirubiniques peuvent être les raisons de la couleur jaune du sérum, il en est ainsi pour le carotène. Les carotinémiques sont des sujets à nutrition retardée, généralement des petits obèses et des petits arthritiques ; ils absorbent en grande quantité des légumes verts, des carottes ou des oranges ; le pigment jaune passe en circulation, élève le taux colorimétrique du sérum et teinte les téguments en jaune : face, paume des mains, plante des pieds, mais épargne la sclérotique et les urines qui ne donnent jamais la réaction de GMELIN. Dans ces cas où le colorant n'est pas la bilirubine, la colorimétrie simple décèle une

augmentation de la coloration du sérum. La réaction au diazonium n'expose pas à ces erreurs, car elle est spécifique

Le réactif au *diazonium* donne une coloration rose avec la bilirubine, il est de plus en plus employé pour l'évaluation des taux de bilirubinémie. Je n'insisterai pas sur la technique d'HYMANS VAN DEN BERGH modifiée par de nombreux auteurs dont TANNHAUSER et ANDERSEN, et WILLMANN et JOST : c'est la colorimétrie du sérum comparée à un test. Le test d'HYMANS VAN DEN BERGH est pratiquement formé par une solution de sulfate de cobalt qui correspond comme teinte à une solution de 1 pour 200.000 de bilirubine, c'est-à-dire à 5 mmgr par litre de bilirubine, c'est ce qu'on appelle l'unité d'HYMANS VAN DEN BERGH. Le taux normal est au-dessous de l'unité, environ à 0,8 et l'ictère apparaît à des taux bien supérieurs et s'accentue en raison directe de l'importance de la rétention de bilirubine.

Cette méthode a été perfectionnée par CHABROL qui dilue le sérum dans des proportions nettement définies et ajoute le réactif d'HYMANS VAN DEN BERGH à du sérum dilué en présence de sulfate de magnésie ; il cherche ainsi ce qu'il appelle l'*anneau limite*, c'est-à-dire la dilution à laquelle apparaît pour la première fois la présence du disque rose de la bilirubine ; ce taux correspond à 2 mmgr par litre de bilirubine, et en corrigeant ce taux par la quantité de dilution, on peut fixer par conséquent le taux primitif de concentration de la bilirubine dans le plasma.

La réaction de CHABROL a l'avantage de permettre une plus grande précision que celle d'HYMANS VAN DEN BERGH.

Dans un travail récent, avec GAJDOS, LEFEBVRE et GARON, nous avons repris cette posologie de la bilirubine. Nous nous sommes aperçus que l'œil humain n'est pas très apte à juger de très faibles ou très fortes concentrations, et qu'il a une sensibilité moyenne qui peut d'ailleurs se développer chez certains sujets. C'est pourquoi, par dilution, il faut ramener le sérum toujours à peu près à la même teinte ; nous avons ensuite utilisé le photomètre comme procédé scientifique d'évaluation des teintes obtenues après diazo-réaction, en graduant le photomètre, une fois pour toutes, avec un test de bilirubine. Cette technique très précise permet une très juste évaluation des taux de bilirubinémie.

Mais si la bilirubinémie est très difficile à doser, il ne faut pas croire que les méthodes soient comparables entre elles. On doit employer toujours les mêmes méthodes, car, pour le même ictère, on peut obtenir des résultats différents suivant la méthode employée.

L'UROBILINE

L'urobiline est un pigment de réduction de la bilirubine, qui donne la réaction fluorescente à l'acétate de zinc, après des extractions chloroformiques ; l'urobilinogène, substance colorante non encore différenciée, donne la réaction d'EHRLICH à l'aide du réactif au paradiméthylamino benzaldéhyde et peut se transformer facilement en urobiline en présence de substances oxydantes. Classiquement, on cherche l'urobiline dans les matières ou dans les urines par la réaction typique à l'acétate de zinc et l'on arrive ainsi à déceler l'urobiline chez les sujets qui présentent des hépatites en évolution depuis longtemps : c'est le pigment du foie malade suivant l'expression d'HAYEM.

FORMULE DU MÉSOBILIRUBINOGÈNE DE HANS FISCHER

```
                                 OH
CH³ — CH² — C = C/                            HC = C — CH³
            |      \NH          NH                 |
     CH³ — C = C/                     \C  =  C — CH² — CH² — COOH
                   \                 /
                         CH
                         |
                   /     CH\
CH³ — CH² — C = C/                    \C = C — CH³
            |      \NH          NH         |
     CH³ — C = C                        C = C — CH² — CH² — COOH
               |                        |
               OH                      CH³
```

Dans les cirrhoses, les subictères à longue évolution, les maladies chroniques du foie, il existe un débit assez considérable d'urobiline dans les urines ; mais le fait n'est pas propre aux affections hépatiques et on observe dans les ictères hémolytiques congénitaux une élimination constante d'urobilinurie.

Cette urobilinurie, comme je l'ai montré avec Henry WALTER, peut être passagère ou permanen e.

Dans le premier cas, elle n'a aucune importance et elle apparaîtra, par exemple, à la fin de l'ictère catarrhal, au moment où le *pigment de retour* donne la réaction indirecte.

Mais si elle est permanente, on doit distinguer deux groupes d'ictères : l'ictère hémolytique à grosse rate et les hépatites chroniques. Les deux maladies entraînent de l'urobilinurie, donc si, par l'analyse clinique, on élimine l'ictère hémolytique, on voit que l'urobi-

linurie permanente a bien la signification du pigment du foie malade.

En somme, l'urobilinurie n'est pour le médecin que le témoin d'un trouble anormal de la fonction bilirubinémique, mais dont la valeur clinique réside dans la durée du phénomène, quand on a exclu, au préalable, tout processus hémolytique.

Je n'insisterai pas sur toutes les discussions de l'origine de l'urobiline. Elles n'ont plus d'intérêt. SALKOWSKY, LABBÉ et CARRIÉ lui ont attribué une *origine intestinale* : la bilirubine transformée en stercobiline, reprise par la veine porte, se trouve arrêtée par le foie et de nouveau rejetée par voie intestinale, c'est le cycle entéro-hépatique de SCHIFF. WIDAL insiste sur l'origine sanguine de l'urobilinémie et il avait surtout en vue l'ictère hémolytique. GILBERT et HERSCHER décrivent l'origine rénale de l'urobiline ; CHAUFFARD met en relief l'importance de l'origine hépatique, en montrant que l'urobilinémie existait dans les cas où l'on constatait de l'urobilinurie, et enfin BRULÉ a fait intervenir un rôle tissulaire.

En réalité, lorsque l'organisme est peu chargé en bilirubine et qu'il a le temps de transformer cette bilirubine, il forme de l'urobiline ; cette transformation peut se faire toujours et partout, c'est affaire de doses et de temps, il n'existe pas une origine, mais des origines de l'urobiline.

ICTÈRES COMPLETS ET ICTÈRES DISSOCIÉS.

La division des ictères complets et des ictères dissociés remonte aux travaux de LEMIERRE et BRULÉ et de CHAUFFARD.

L'ictère complet réunit la rétention pigmentaire avec la bilirubine ou l'urobiline à la rétention des sels biliaires avec le prurit, la bradycardie, la réaction de HAY dans les urines, et l'absence du phénomène des hémoconies dans le sang (LEMIERRE et BRULÉ) ; de plus dans ces ictères, on observe de l'élévation de la cholestérolémie, symptôme sur lequel avait insisté CHAUFFARD.

Donc, l'ictère complet réunit bile, pigment biliaire et cholestérol. Lorsqu'un de ces trois éléments est absent, on observe un ictère dissocié. Le cas typique est donné par l'ictère hémolytique. L'ictère hémolytique congénital ou acquis est l'ictère d'origine splénique ; c'est donc un ictère à bilirubine indirecte, qui s'accompagne d'urobilinurie. Il n'y a pas rétention de sels biliaires, pas de réaction de HAY, pas d'élévation du cholestérol, c'est le plus typique des ictères dissociés.

Mais au cours des affections hépatiques, on peut observer des ictères dissociés qui se divisent en deux groupes : les ictères dissociés au profit des pigments ou les ictères dissociés au profit des sels biliaires.

Les ***ictères dissociés au profit des pigments*** sont ceux durant lesquels l'élimination urinaire donne de la bilirubinurie ou de l'urobilinurie, mais où l'on n'observe pas de réaction de HAY et pas de troubles dus à la diffusion des sels biliaires. Cet ictère dissocié est généralement dû, comme l'ont très bien montré CHABROL, H BÉNARD et GAMBILLARD, à l'épuisement des sels biliaires de l'organisme. Dans les ictères à longue évolution, on constate que les sels biliaires disparaissent. Entre la bile et le tube intestinal, ce sont toujours les mêmes sels biliaires qui servent; lorsque le malade présente un ictère depuis longtemps, il finit par épuiser et perdre ses sels biliaires par voie urinaire. La meilleure preuve de cette carence est qu'il suffit de donner à ces malades des sels biliaires par voie digestive sous la forme de cachets pour faire apparaître immédiatement dans les urines la réaction de HAY avec sa diminution de tension superficielle. Mais il existe cependant des faits de dissociation au profit des pigments, au début des maladies infectieuses; ABRAMI en a rapporté des observations au début de certains ictères infectieux.

Quant ***aux ictères dissociés au profit des sels biliaires***, ce sont des ictères où il n'existe pas d'urobilinurie, mais où l'on observe la réaction de HAY; ils sont exceptionnels.

En somme, la grande majorité des ictères rentre dans le groupe des ictères complets, le phénomène de la dissociation n'est qu'un phénomène curieux ne permettant pas une classification clinique.

LES GROUPES CLINIQUES.

Comment allons nous diviser nos ictères au point de vue clinique général ?

Il existe incontestablement des *ictères hémolytiques*, c'est-à-dire des ictères dus à une destruction sanguine dans l'organisme : la bilirubinémie s'accompagne d'urobilinurie, sans signe d'intoxication biliaire. Les recherches modernes ont montré que, parmi ces ictères, on peut distinguer les *ictères congénitaux*, type MINKOWSKI-CHAUFFARD et les *ictères*

acquis type WIDAL, ABRAMI et BRULÉ ; ces deux groupes ont des analogies : faible teinte de l'ictère, importance de l'anémie, coloration des matières, grosse rate, foie normal, stigmates sanguins, diminution de la résistance globulaire, microcytémie et présence de nombreux réticulocytes. Ces caractères sont à peu près constants et traduisent l'hémolyse permanente des globules rouges et la réaction compensatrice de l'organisme.

Mais l'ictère congénital a une caractéristique spéciale : lorsqu'on enlève la rate, on fait disparaître l'ictère. Si la splénectomie fait disparaître l'ictère, c'est donc que l'ictère est bien dû à un trouble splénique. L'animal avec son ictère après hépatectomie se rapproche ainsi du malade qui fait un ictère hémolytique, tous deux corrigent leur bilirubinémie par la splénectomie.

La splénectomie apporte une preuve démonstrative de la personnalité de l'ictère hémolytique et de l'ictère congénital en particulier.

La clinique oppose complètement ces ictères aux autres ictères. L'*ictère par rétention* est plus foncé, s'accompagne de bilirubinurie, de bilirubinémie à haute concentration, c'est un ictère toujours complet avec sels biliaires et cholestérol, s'accompagnant de décoloration des matières, sans grosse rate, mais avec gros foie. Si on enlève la rate à un ictère par rétention, on ne modifiera aucunement le caractère de l'ictère, mais si on enlève l'obstacle biliaire, l'ictère disparaît.

Entre l'ictère hémolytique d'une part et l'ictère par rétention d'autre part, s'intercale l'*ictère par hépatite* qui réunit une grande partie des ictères infectieux, des ictères toxiques ou catarrhaux, et qui pour nous est attribuable à une dégénérescence cellulaire avoisinant l'espace porte. Cette dégénérescence cellulaire aboutit à des fissurations qui provoquent le passage de la bile des travées hépatiques dans les espaces sous-endothéliaux. Ces ictères infectieux, toxiques, catarrhaux, graves ou bénins sont tous des ictères complets avec rétention de sels, ou du moins présence de sels dans les urines, et souvent cholestérolémie. La gravité sera fonction de l'état de plus ou moins grande altération de la partie moyenne et centrale des travées hépatiques.

A ces ictères par hépatite s'opposent les *ictères mixtes* ; ce sont les mêmes ictères que les ictères expérimentaux du chien. Nous trouvons dans ce groupe l'intoxication de l'homme par le chloroforme, la fougère mâle, l'atophan et différentes substances toxiques provoquant des réactions de même ordre. Ces ictères s'accompagnent d'hémolyse artificielle

toxique, d'hépatite dégénérative, et on observe en même temps de l'hyperproduction de bile par destruction de globules rouges et des troubles dans l'élimination de cette bile par l'absence de perméabilité des capillaires biliaires. Parmi les ictères infectieux, l'ictère de la spirochetose hémorragique, associe les deux processus, dans la rate on trouve des amas pigmentaires provenant de l'hémolyse, et dans le foie des lésions dégénératives très nettement localisées. Certains processus aigus agissent donc en même temps sur le sang et sur le foie, tandis que les processus chroniques agissent séparément soit sur la rate, soit sur les voies biliaires ou sur le foie. Chaque groupe peut présenter une ou deux combinaisons, si bien que les ictères se diviseraient théoriquement comme déterminisme en ictères purs et en ictères mixtes et c'est la raison qui crée la confusion pour beaucoup de médecins qui ne se reportent pas aux notions expérimentales. L'expérimentation ne produit que des ictères mixtes et l'homme seul peut tout faire : ictère splénique, ictère hépatique, ictère mixte.

Parmi les facteurs déterminants de ces ictères mixtes, j'ai insisté avec Mme Laur sur la cholothrombose microscopique. Ce processus mécanique fut décrit autrefois par Eppinger et ultérieurement par Chabrol dans les ictères expérimentaux de la toluylène diamine. Quand le foie forme de grandes quantités de bilirubine aux dépens de produits d'hémolyse et qu'en même temps il se produit une hépatolyse, la bile est à la fois chargée en pigments et en protides. Or cette bile épaisse peut se « prendre » dans sa traversée des capillaires biliaires et donner un véritable thrombus. Ce thrombus complique encore l'interprétation des phénomènes. On pourrait ainsi à l'ictère par obstruction des grandes voies opposer un autre ictère par obstruction des trabécules.

Ceci montre la complexité de la pathogénie de certains ictères. Mais ce fait ne s'applique qu'à l'interprétation des ictères mixtes. La cholothrombose microscopique n'existe pas dans les ictères purs car il faut réunir pour la provoquer l'association à la fois de l'hémolyse et l'hépatolyse. Ces différentes notions aideront surtout à classer les ictères et à opposer systématiquement les ictères d'origine sanguine aux ictères d'origine hépatique.

CHAPITRE XI

L'EAU ET LES ŒDEMES

Il n'est pas de sujet plus simple en apparence que celui du métabolisme de l'eau ; il n'en est pas de plus complexe lorsqu'on l'envisage à travers la pathologie, et en particulier à travers la pathologie des œdèmes.

Je n'ai pas à insister sur l'importance de l'eau au point de vue physiologique ; elle est indispensable à tous les processus vitaux, puisque l'imbibition tissulaire est une nécessité primordiale de la vie. Elle constitue un milieu de dissolution pour les cristalloïdes et un milieu de suspension pour les colloïdes, qui contiennent en suspension de fines particules ou micelles.

Les travaux modernes ont montré que l'eau possède une constante diélectrique très élevée, qui en fait le solvant le plus apte à produire la dissociation électrolytique, c'est-à-dire à décomposer les molécules qui réagissent faiblement, en ions doués d'une réactivité chimique plus élevée.

Cette eau se dissocie facilement en ions H et en ions OH doués d'une grande vitesse de développement et de réactivité, et c'est une des raisons qui en fait un élément indispensable à la vie.

L'organisme contient des quantités considérables d'eau : pour un sujet de 60 kg. on compte 42 kg d'eau qui se répartissent comme suit :

4 kg dans le sang ;
3 à 4 kg dans le tissu conjonctif ;
12 à 16 dans les muscles ;
22 à 24 pour les organes et les autres tissus.

Sources de l'eau.

Si l'on étudie l'origine de l'eau organique, on est étonné de voir combien l'organisme vit avec peu de ravitaillement extérieur, par rapport

aux grandes quantités d'eau circulante. Nous diviserons l'eau organique en deux groupes : l'eau endogène et l'eau exogène ou eau d'apport.

L'apport extérieur comprendra l'eau de boisson qui par 24 h., est environ de 2 à 3 litres, et l'eau de sécrétion. que nous réabsorbons, qui, s'élève à 7 litres 300 au 8 litres répartis de la façon suivante :

Salive, 1,500 ;

Suc gastrique, 2 à 3 litres ;

Suc pancréatique, 500 à 800 cmc ;

Bile, 300 à 500 cmc ;

Suc entérique, 3 litres.

On arrive donc à cette notion que pour deux litres d'apport de liquide, l'organisme sécrète et réabsorbe environ 8 litres d'eau, ce qui fait un mouvement permanent d'échanges de l'eau à l'intérieur de l'organisme.

L'eau endogène est une eau de métabolisme chimique ; l'oxydation des hydrates de carbone, l'oxydation des acides gras, des amino-acides libèrent de l'eau.

En plus de l'eau venant de l'extérieur ou reprise, il existe une certaine quantité d'eau qui provient du métabolisme organique et qui s'additionne à l'eau de passage.

Les facteurs d'échange.

Comment vont se faire les échanges d'eau à travers l'organisme ? Pour expliquer ces échanges, STARLING a donné un schéma très intéressant :

Les échanges vont obéir tout d'abord à la pression dans le capillaire sous l'effet de son calibre. C'est la *pression hydrostatique* ; la pression artérielle étant plus élevée que la pression veineuse, il va résulter une augmentation de pression et une exsudation d'eau à travers les capillaires artériels vers les tissus, mais la diminution de pression dans la partie veineuse du capillaire aboutit au passage de l'eau tissulaire dans le capillaire, si bien qu'il en résulte une traversée d'eau, allée et retour, dans les tissus.

Il existe un autre facteur, qui est la *pression osmotique des cristalloïdes* : vous savez qu'à travers une membrane de dialyse une solution très chargée en chlorure de sodium appelle l'eau de la solution la moins

chargée, c'est-à dire qu'il s'établit à travers la membrane un équilibre osmotique, un équilibre de concentration moléculaire entre les solutions de cristalloïdes.

Si la pression osmotique du capillaire en chlorure de sodium est trop abaissée, l'eau peut s'en échapper pour rentrer plus tard et plus loin par un phénomène inverse ; mais ces phénomènes de la pression osmotique ne peuvent intervenir que pour des charges importantes en chlorure de sodium et nous avons vu que le sang est rarement chargé en chlorure au-dessus des taux normaux ; aussi ce phénomène de la tension osmotique des cristalloïdes intervient-il peu dans le determinisme des œdèmes.

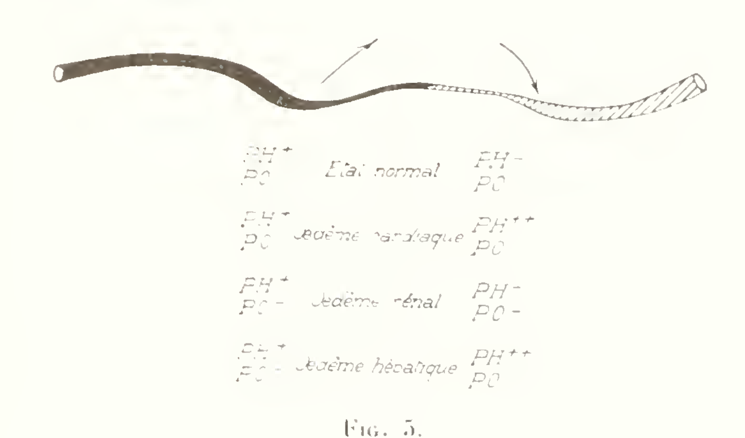


Fig. 5.

Blum avait prétendu que cette tension est réglée par la natrémie, non pas par le chlore, mais par l'ion sodium du chlorure de sodium. Cette natrémie aboutissait à l'œdème, et pouvait être corrigée par l'absorption de chlorure de calcium ou de chlorure de potassium, qui agissait comme diurétique par simple déplacement de l ion sodium. C'était d'ailleurs la seule preuve à l'appui de la théorie de Blum aujourd'hui abandonnée

De nos jours, on fait jouer un rôle considérable au troisième facteur : *la pression onkotique*, qui est la traduction de l'équilibre de Donnan. Le phénomène se passe de la façon suivante : étant données deux solutions chargées de densités différentes d'albumine, mais avec la même pression osmotique des cristalloïdes, c'est-à-dire la même quantité de chlorure de sodium, séparées par une membrane dialysante ; la densité différente en albumine va créer un mouvement d'eau qui va se diriger

de la solution la plus faiblement chargée en albumine vers la solution la plus fortement chargée en albumine ; il y a donc non seulement une pression osmotique des cristalloïdes, mais une pression osmotique des protides et cette pression osmotique est la *pression onkotique*. Elle se mesure avec l'osmomètre de Krogh ou de Govaerts. Ces osmomètres sont des tubes fermés par une membrane dialysante plongeant dans une solution de Ringer ; à l'intérieur du tube se trouve du plasma. On équilibre les deux milieux, de façon à ce que le niveau soit le même et l'on voit progressivement le niveau du tube contenant le plasma s'élever sous l'effet d'une pression positive qui monte de 35 à 40 c., ce qui correspond à 4 c. de mercure : on peut donc dire que l'appel d'eau par le plasma est un appel positif et se traduit par le poids de 4 cm. de mercure.

Cette pression est en rapport avec l'équilibre des albumines et des globulines. Le plasma contient en effet des albumines et des globulines, qui n'ont pas la même tension onkotique ; ainsi les albumines au taux de 1 gr. %, d'après Von Farkas, ont une pression osmotique de 6 80, d'après Govaerts de 7,54 et les globulines à la même concentration de 1 gr. % une pression osmotique d'après Von Farkas de 2,51, d'après Govaerts de 1,95, c'est-à-dire que les albumines du sérum développent une pression osmotique près de 3 fois supérieure à la pression osmotique des globulines, ce qui aboutit à cette notion, c'est que l'équilibre $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = \frac{45}{30} = 1{,}6$, quotient albumineux du sang, nous exprime chimiquement l'état de la tension onkotique. Lorsque la densité albumineuse, ou le taux d'albumine du sérum diminue, lorsque l'albumine baisse par rapport à la globuline, ayant tendance à inverser le quotient, la tension onkotique baisse et l'eau aura tendance à s'échapper de la circulation ; au contraire, quand la tension onkotique s'élève, par suite de l'augmentation des protides totales ou du taux des albumines par rapport aux globulines, l'eau va immédiatement rentrer des tissus dans la circulation.

On connaît d'autres raisons du départ de l'eau : l'*équilibre lipocytique* des cellules, qui favorise le mode d'imbibition des tissus ; les tissus s'imbibent suivant une formule fixée par Mayer et Schaeffer, la formule de l'indice lipocytique : $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$. Quand l'indice lipocytique s'élève, la propriété d'imbibition des tissus s'élève ; il n'existe donc pas

seulement des pressions en rapport avec des albumines, mais il y a des phénomènes d'imbibition en rapport avec l'équilibre des lipides.

Enfin je passe sur l'importance des *courants bioélectriques*. La membrane peut être polarisée, entraînant autour d'elle une zone d'adsorption de signes inverses. Suivant le schéma de Robertson, les ions chargés + seront repoussés par les ions + les ions — seront repoussés par la couche —. Une substance amphotère en solution de pH voisin de son pHi, fournit des ions à double charge qui seront polarisés par la double couche de la membrane, présentant leur charge négative à la couche positive et leur charge positive à la charge négative, ils pourront entrer et sortir sans difficulté de pénétration, l'équilibre résidant entre le pH de la solution et le pHi de l'amphotère. Une variation du pHi des protides amènera donc une variation de la nutrition cellulaire.

Enfin, il est un dernier facteur très important, c'est le rôle *vital de l'endothélium* ; il n'existe pas que des lois physiques et chimiques, la membrane de dialyse n'est pas inactive, c'est un endothélium vivant et cette vitalité joue un rôle actif pour empêcher et favoriser les phénomènes de diffusion. Ce rôle vital de l'endothélium se traduit par le phénomène sur lequel j'ai insisté : la *méiopragie capillaire* : dans certaines circonstances, la résistance de l'endothélium diminue et il peut en résulter une traversée de l'eau.

Avec M[lle] Goruié, nous avons décrit un phénomène qui se rattache au précédent, la *cachexie tissulaire* : lorsque le plasma a perdu son équilibre protidique, il en résulte des troubles importants dans la vitalité des cellules, comme des tissus, qui sont en contact avec ce plasma et ces troubles eux-mêmes peuvent intervenir comme facteur d'œdèmes.

Le rôle des hormones.

Mais les hormones jouent aussi un rôle important dans cette traversée.

Le corps thyroïde, d'après le P[r] Loeper, Lemaire et Tonnet, exerce un rôle protéocrasique, la substance thyroïdienne et en particulier la thyroxine diminuent le taux de la globuline, donc interviennent sur le phénomène de la tension onkotique et, si ce fait a été discuté par M. Labbé, Nepveux et Ornstein et Achard et Ornstein, il est cependant prouvé, d'une part, par l'existence d'œdème d'infiltration, le

myxœdème chez les insuffisants thyroïdiens, et d'autre part par l'action du corps thyroïde comme diurétique interstitiel.

D'autres hormones peuvent aussi jouer un rôle dans le métabolisme de l'eau. L'*insuline*, par exemple, intervient pour diminuer la diurèse des diabétiques et même la diurèse du diabète insipide ; le *lobe postérieur d'hypophyse* inhibe la diurèse rénale, en particulier, dans le diabète insipide et les expériences de Verney ont montré l'importance de l'hypophyse dans la régulation de l'eau : sur un chien, on prépare le lobe postérieur d'hypophyse et on établit une circulation cœur, poumon et pendant ce temps on contrôle la sécrétion rénale. Si on enlève l'hypophyse, on constate une augmentation de la sécrétion urinaire ; si alors on injecte à l'animal un extrait hypophysaire, il se produit une diminution de la sécrétion rénale

L'extrait hypophysaire a un rôle frénateur sur la sécrétion de l eau.

Les *parathormones* interviennent aussi dans l'équilibre de l'eau : la *folliculine* agit comme l'extrait thyroïdien et J. Troisier a montré que l'on pouvait diminuer, avec la folliculine, la polyurie du diabète insipide.

Ambard signale une *hormone intestinale* et on a parlé d'extraits hépatiques qui agiraient comme les extraits thyroïdiens. En somme, toutes les glandes interviennent dans le contrôle de l'excrétion rénale.

Dans un travail récent, Langeron, Paget et Ledieu donnent une classification très simple des influences hormonales sur la sécrétion :

Favorisent l'élimination de l'eau : l'extrait thyroïdien, l'extrait hépatique, les extraits génitaux, l'extrait parathyroïdien, l'extrait rénal.

Favorisent la rétention de l'eau : l'extrait hypophysaire, l insuline et les extraits surrénaux ;

Modifient l'équilibre protéique du sang (hypoprotéinémie, hyperglobulinémie, hyposérinémie, dans les cas d'insuffisance) : extrait thyroïdien et extrait hépatique.

Le rôle des sorties.

L'eau va sortir par toutes les glandes ; nous avons vu l'énorme sécrétion digestive de l'eau, par les glandes sudoripares, la respiration et enfin par les reins.

Pour démontrer nettement le rôle de la sécrétion rénale dans l'élimination de l'eau, il est une expérience très simple : la perfusion rénale.

Elle fut pratiquée surtout par STARLING et ses élèves et en France par CARNOT et RATHERY. Le rein est en place ; on le perfuse avec du sang de chien citraté à 1 % ; on obtient ainsi une urine claire, mais toujours hématique ; on peut dans ce sang circulant modifier la concentration en chlorure de sodium et l'on obtient des sécrétions variables d'eau ; mais, en général la concentration est plus grande dans les urines que dans le sang circulant.

On peut, de cette façon, suivant STARLING et VERNEY, démontrer que l'augmentation de la pression sanguine augmente la sécrétion rénale et que l'urée agit de même. On peut de même, sur l'animal entier, facilement faire des expériences sur l'apport d'eau soit par injections de sérum salé, soit par ingestion d'eau ; l'injection sous cutanée de solutions isotoniques provoque la diurèse, de même que l'ingestion d'eau, dans les expériences d'HASHIMOTO, à la dose de 10 cmc. par kg. pour le chien, provoque toujours des urines de diurèse dont le Δ, c'est-à-dire la concentration moléculaire, baisse rapidement.

On constate encore que le rein, qui sécrète, augmente de volume au moment de sa sécrétion d'eau et LAMY et MAYER observent que le débit de la veine rénale est proportionnel au débit aqueux de l'urine. Dans cette traversée du rein interviennent tous les facteurs que nous avons étudiés et surtout le facteur actif de la sécrétion du parenchyme rénal.

On a enfin étudié le rôle du système nerveux : il existe des polyuries réflexes : Cl. BERNARD, en piquant le plancher du quatrième ventricule, a pu provoquer une polyurie avec glycosurie, et si, dans certains cas, il y a polyurie sans glycosurie, il n'est pas certain qu'il n'y ait pas dans ces cas de l'hyperglycémie ; en sectionnant les splanchniques, on augmente la sécrétion de l'eau, mais AMBARD montre que si on énerve un rein tout en laissant à l'autre rein son innervation normale, la sécrétion de l'eau est à peu près la même pour les deux reins et on peut en conclure que le système nerveux joue un rôle, mais accessoire, dans les phénomènes de sécrétion de l'eau.

LES ŒDÈMES

Et j'en arrive à l'application de ces notions, à l'étude des œdèmes.

Reprenons le schéma primitif de BAYLIS et STARLING et considérons différents cas :

Supposons que la *sécrétion hydrostatique s'élève*, la pression onkotique restant la même, nous avons alors affaire à des hypertendus ; l'eau peut baisser dans les téguments au niveau du capillaire artériel sous l'effet de la pression hydrostatique, mais la pression onkotique étant la même, l'eau va être rappelée au niveau du capillaire veineux et va retourner dans la circulation.

Si au contraire la *pression hydrostatique s'élève* dans la veine avec la même pression onkotique, le retour de l'eau ne peut plus se produire et apparaît un œdème : c'est *l'œdème cardiaque*.

Si nous avons une pression hydrostatique normale dans l'artère et la veine et une pression onkotique diminuée, la pression hydrostatique étant normale et toujours positive dans le capillaire artériel, l'eau transsude ; mais la sécrétion onkotique étant diminuée, l'eau ne peut être rappelée dans le capillaire veineux, ce sont *les œdèmes rénaux*.

Les œdèmes cardiaques sont des œdèmes dus à la pression hydrostatique, les œdèmes rénaux à la pression onkotique.

Ce schéma aboutirait à une conclusion très simple : la facilité d'obtenir expérimentalement sur l'animal des œdèmes ; or cette conclusion est inexacte : il est très difficile de provoquer expérimentalement des œdèmes.

Nous avons, avec Mlle GOTHIÉ, fait des plasmaphérèses, chez le chien, en retirant matin et soir par voie cardiaque une quantité de 200 ou 300 cmc. de sang et en réinjectant chaque fois par voie veineuse les globules rouges de la prise précédente, après avoir remplacé le plasma par du sérum isotonique salé. Ces saignées plasmatiques peuvent être continuées pendant 10 à 15 jours ; les animaux finissent par mourir d'hémopéricarde. Durant l'expérience, on observe ce que devient l'équilibre des protides et on s'aperçoit que le taux des albumines sériques baisse progressivement, jusqu'à ce qu'il parvienne à un niveau au dessous duquel il ne peut plus tomber.

Nous avons ainsi maintenu des animaux en vie avec un plasma, dont la pression onkotique était beaucoup plus basse que la pression normale ; nous ne modifions pas dans ces cas le quotient albumineux, mais seulement la masse totale des protides. Ces animaux font cependant des œdèmes avec la plus grande difficulté ; il faut adjoindre à l'alimentation du chlorure de sodium pour que les œdèmes apparaissent et lorsqu'on supprime le chlorure de sodium, les œdèmes disparaissent,

c'est dire qu'il n'y a pas seulement la pression onkotique qui compte, mais la pression osmotique des cristalloïdes.

Chez le chien, le taux des albumines auquel apparaissent les œdèmes n'est pas le même : ainsi le chien 2 de nos expériences présente un œdème net avec un taux d'albumine de 33 %, tandis que le chien 5 montre une infiltration de son tissu sous-cutané dès 50 %, ce qui prouve qu'il n'existe pas une formule mathématique au sujet du déterminisme de l'œdème et qu'il serait absurde de vouloir l'expliquer par des notions simples ; les faits sont difficilement comparables et cette notion s'accuse encore, si nous quittons l'animal pour passer à l'homme.

S'il est vrai que les règles générales formulées au Congrès français de médecine en 1908 par GOVAERTS sont exactes dans les grandes lignes :

L'œdème chez les cardiaques est surtout un œdème de pression hydrostatique ;

L'œdème rénal est le plus souvent un œdème de pression onkotique ; bien des faits ont montré la complexité des intermédiaires.

Certes, l'œdème cardiaque est un œdème déclive, et l'œdème rénal est un œdème diffus ; œdème déclive : pression hydrostatique ; œdème diffus : pression onkotique.

Si nous appliquons ces notions aux hépatiques qui, sous l'effet de leur ascite, présentent des œdèmes, allons-nous assister à l'intervention des mêmes processus ? Il semblait, d'après les premières recherches d'ABRAMI et WALLICH, que l'on allait éclairer définitivement le déterminisme des œdèmes des hépatiques par la pression onkotique des protides. J'ai repris la question avec Mlle GOTHIÉ chez 37 malades néphrétiques ou hépatiques, porteurs d'ascite ou d'œdème, en calculant leur pression onkotique à partir du dosage des protides, nos conclusions ne répondent pas au schéma prévu :

On peut voir l'ascite et l'œdème apparaître avec une forte pression onkotique qui peut même s'élever jusqu'à 42,9 ;

Une faible pression onkotique ne s'oppose parfois pas à la résorption d'une ascite ou à la résorption d'œdèmes ;

Des sujets en équilibre hydrique normal présentent des pressions onkotiques plus basses que beaucoup d'œdémateux.

Donc, si la pression onkotique peut être une cause suffisante pour l'apparition d'œdèmes, elle n'est pas une cause absolument nécessaire

Les *œdèmes cachectiques* sont des œdèmes déclives chez des malades chroniques à longue évolution : dans ces œdèmes, on observe une pression hydrostatique positive et souvent une pression onkotique déficiente. Mais les phénomènes se compliquent, c'est qu'en effet, lorsque l'on diminue la pression onkotique des animaux à plasmaphérèse, on provoque à la longue des néphrites et des hépatites dégénératives, de la cachexie et des dégénérescences tissulaires ; à mesure que l'expérience avance, l'œdème accompagne un processus complexe, où la vitalité tissulaire joue un rôle et s'associe à la pression onkotique des protides et à la pression osmotique des cristalloïdes.

Etcette expérience témoigne de la complexité des phénomènes.

Substances diurétiques.

Il existe des substances diurétiques qui ont la propriété de faire disparaître les œdèmes : les cardiotoniques provoquent des crises polyuriques en diminuant la pression veineuse, donc en modifiant la pression hydrostatique ; l'eau tissulaire passe alors dans les vaisseaux et se trouve éliminée par les reins.

On possède des diurétiques véritables comme la théobromine, le neptal, les diurétiques mercuriels, qui agissent directement sur le parenchyme rénal et provoquent un départ d'eau ; par là, ils augmentent la tension onkotique dans le système veineux, il en résulte un nouvel appel d'eau tissulaire.

Les diurétiques tissulaires agissent directement sur les tissus, comme le corps thyroïde.

Enfin il est un dernier facteur important, la *vitalité tissulaire* ; il est incontestable que les cardiaques, lorsqu'ils réalisent leur fonte œdémateuse, réagissent beaucoup plus facilement après quelques jours qu'au début ; il semble qu'il y ait une perméabilité plus active à mesure que les fonctions se réparent.

Les épreuves d'examen.

Nous allons maintenant explorer ces fonctions de traversée.

Grâce aux méthodes d'examen modernes, il est possible de discriminer les différents facteurs qui interviennent dans le déterminisme des œdèmes.

Les épreuves tissulaires comprennent le *test d'hydrophilie* d'Aldrich et Mc. Lure. On injecte dans le derme quelques gouttes d'une solution salée isotonique et on étudie combien de temps cette eau injectée met pour disparaître ; il se produit un petit nodule à l'endroit de l'injection qui disparaît en 60 minutes à l'état normal et d'autant plus vite que le sujet a des œdèmes. Ce phénomène permet dans une certaine mesure d'étudier la traversée tissulaire.

Cette technique a été étudiée en France par M. Labbé et Nepveux qui ont aussi employé un autre test, le *test d'imbibition* ; on trempe ce gastrocnémien de grenouille dans du sérum et on étudie son augmentation de poids. Le moyen est peu employé, mais il confirme le test d'hydrophilie d'Aldrich.

J'ai, avec mes collaborateurs, H. R. Olivier et Sandor, établi un test que j'ai nommé le *test de transsudation* : on plonge la main dans un récipient gradué assez grand rempli d'eau et on trace à l'encre le niveau supérieur sur le poignet, en enregistrant la hauteur de l'eau dans le récipient. A la hauteur de ce trait, on serre sur ce poignet un lien, qui ferme la circulation veineuse pendant 10 minutes ; après ce temps, on enlève le lien, on laisse le bras en position horizontale pendant 5 minutes et on replonge la main dans le récipient jusqu'au même niveau et on calcule la hauteur de l'eau. La différence entre les deux niveaux donne le volume de l'augmentation de la main. Nous avons constaté que tous les sujets qui ont des œdèmes, ou toutes les insuffisances hépatiques ou rénales, qui vont faire des œdèmes, présentent un phénomène positif plus ou moins marqué : les cardiaques aussi montrent un phénomène positif. Les sujets normaux ne présentent pas une augmentation du volume de la main, le capillaire a résisté alors à la pression veineuse et ne s'est pas laissé traverser par l'eau du plasma tandis que, dans les maladies rénales, cardiaques, cachectiques, le capillaire laisse passer l'eau. Nous avons ainsi augmenté la pression hydrostatique, sans modifier la pression onkotique, ni la pression osmotique, mais ces sujets ont des capillaires différents et c'est pourquoi nous avons considéré cette épreuve comme exploration de la *perméabilité capillaire*.

La traversée des humeurs est importante à préciser. Nous ne la connaîtrons pas par le taux de concentration moléculaire des solutions salines qui est trop fixe, mais par l'équilibre des protides ; nous

devons établir le quotient albumineux, $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = \frac{45}{30} = 1.6$ normalement.

Dans les œdèmes rénaux, nous observerons des baisses très considérables de l'albumine qui peut tomber à 25 ; la globuline baisse d'une façon non proportionnelle, quelquefois même augmente à mesure que l'albumine baisse et, comme l'albumine a une pression onkotique bien supérieure à la globuline, il en résultera, quand même, une diminution de la pression onkotique. Le phénomène, qui s'appelle l'inversion des protides, existe presque constamment au cours des grandes néphrites avec œdèmes et au cours des néphroses. Ce rapport nous aidera à connaître la part du plasma dans le déterminisme de l'œdème.

Certaines méthodes permettront d'explorer la ***traversée totale***. Dans le métabolisme de l'eau interviendra forcément l'absorption digestive et la traversée hépatique, mais supposons que ces traversées soient normales et qu'on désire juger chez un rénal du mode de traversée de l'eau, ce sont les méthodes auxquelles il faut recourir.

L'épreuve de la *polyurie expérimentale* d'ALBARRAN est la première méthode classique employée ; elle a été remplacée par la méthode de la diurèse provoquée de VAQUEZ et COTTET, à laquelle on préfère maintenant la *densimétrie des urines fractionnées* de 24 heures de CASTAIGNE et CHAUMERLIAC ; un sujet normal, s'alimentant et buvant normalement, rejette toutes les deux heures, des urines de densité variable, la polyurie postprandiale la diminue ; la nuit concentre au contraire les urines et augmente la densité, CASTAIGNE montre que l'imparidensité, ou inégalité des densités, des urines de 24 heures témoigne d'une fonction rénale normale.

Le rein pathologique tend au contraire à éliminer des urines sous des densités à peu près égales, avec retard d'élimination après le repas. C'est un peu l'opinion de CASTAIGNE, que nous voyons exprimée en Allemagne par l'*épreuve de dilution* et l'*épreuve de concentration* de VOLHARD.

On commence par l'épreuve de dilution : on donne 1.500 cmc. d'eau entre 7 h. 1/2 et 8 h. 1/2 du matin et l'on recueille les urines toutes les demi-heures jusqu'à midi. L'urine doit être éliminée à midi à peu près à la dose de 1 litre 300 ou 1 litre 200, c'est-à-dire que le sujet normal doit éliminer dans sa matinée presque toute l'eau qu'il a absorbée et, comme il urine beaucoup, il doit baisser sa densité à 1004 ;

ce phénomène de dilution, avec traversée rapide, permet d'affirmer d'une façon assez nette l'intégrité rénale.

Mais ce résultat peut être troublé par des troubles digestifs, ou hépatiques, par le phénomène de l'opsiurie, et c'est pourquoi Volhard a mis en pendant, une autre épreuve : *l'épreuve de concentration*. Le sujet, après s'être reposé deux ou trois jours avec une quantité d'un litre et demi de liquide par jour, est soumis à l'épreuve suivante : pendant les 24 heures d'épreuve, il n'absorbe plus que 100 à 500 cmc de liquide avec des repas à peu près normaux. Il doit uriner de 200 à 400 cmc. d'urine ; mais, ce qu'il y a d'important, il faut que cette urine atteigne de hautes concentrations, et élève le taux de densité à 1.025.

Si le rein est capable de diluer et de concentrer, il y a de fortes raisons qu'il s'agisse d'un rein normal. Pasteur Vallery Radot a montré qu'on pouvait rencontrer des causes d'erreur ; on ne doit pas seulement juger de la densité mais aussi de la qualité des urines, et c'est pourquoi l'école française insiste sur l'importance de l'azotémie retenue dans la traversée.

En règle générale, quand on a affaire à des rénaux ou à des œdémateux, l'épreuve de dilution ne s'accompagne pas d'augmentation de quantité d'urine, et pendant l'épreuve de concentration, ils n'élèvent pas leur taux de concentration. Les cirrhotiques auront une façon différente de se comporter avec les deux méthodes ; les cardiaques aussi ; ils concentrent sans pouvoir diluer, si bien que l'étude de la traversée de l'eau permet de prendre une notion assez précise sur les raisons déterminantes des œdèmes.

Le médecin n'a pas seulement pour but de traiter les maladies, il doit empêcher leur apparition et c'est pourquoi plus la médecine progresse, plus ces procédés d'exploration prennent d'importance. On devra surveiller les malades qui présentent des anomalies de traversée ; on pourra les améliorer par un traitement, un régime et des cures diurétiques.

L'étude de la traversée de l'eau est ainsi intéressante à deux points de vue : elle permet d'aborder la pathogénie des œdèmes, tout en montrant leur complexité, et elle a constitué la base d'une méthode importante d'exploration de la fonction de traversée rénale.

CHAPITRE XVI

ANURIES ET POLYURIES

Il n'est pas de meilleure façon de figurer la pathologie de l'élimination de l'eau, que de s'arrêter à l'étude des deux syndromes opposés : les anuries et les polyuries.

1° *LES ANURIES*

Les anuries sont dues à l'absence de la sécrétion rénale. Bien entendu, il ne faut pas confondre les anuries et les rétentions, car, dans les rétentions, l'urine est retenue dans la vessie, le malade n'urine pas mais continue à sécréter, tandis que, dans l'anurie, la vessie est vide et le malade n'urine pas parce qu'il ne sécrète pas.

Conditions expérimentales.

Les conditions expérimentales de l'anurie sont très faciles à reproduire : on obtient des anuries :

a) En enlevant les reins ;

b) En liant les uretères ;

c) En liant les artères rénales.

On peut observer aussi des anuries, par intoxication mercurielle ou par intoxication à l aide du nitrate d'urane, ou encore en déterminant une infection aiguë violente.

Les facteurs, sur lesquels on a insisté surtout, sont les influences nerveuses. Si on *excite le vague*, on provoque de l'anurie, en même temps que l'animal présente de la bradycardie et de la chute de la tension artérielle ; aussi s'est-on demandé si cette anurie provoquée par l'excitation du vague provenait bien d'une action du vague sur le rein. Si on supprime l'action cardiaque du vague par l'atropine,

l'anurie ne se produit pas. Mais, on pourrait admettre que l'atropine a aussi paralysé le vague à sa terminaison rénale, si bien que ce problème très simple du rôle du vague sur la sécrétion rénale est encore discuté. Les auteurs se divisent en trois groupes :

Ceux qui admettent que le vague produit une vaso-constriction rénale aboutissant à l'anurie ;

Ceux qui prétendent que le vague agit directement sur la sécrétion rénale ;

Et enfin d'autres qui soutiennent que dans ces cas aucune action n'est produite par le vague, ni sur les vaisseaux ni sur la sécrétion, et que ce phénomène est simplement dû à la bradycardie et à la chute de tension.

Une expérience d'AMBARD apporte en tout cas un fait certain : la sécrétion d'un rein énervé continue à être normale et égale à celle du rein opposé normalement énervé. L'action du vague sur le rein est une action d'inhibition, mais l'action opposée n'est pas nécessaire pour maintenir la sécrétion rénale.

Lorsque dans l'expérience de Cl. BERNARD, on *sectionne la moelle cervicale*, on arrête la sécrétion rénale chez le chien et le lapin et cet arrêt se produit, comme dans la section du vague, en même temps qu'un abaissement considérable de la tension artérielle.

Enfin, il existe chez l'animal des *anuries réflexes* que déclanchent :

Le pincement de la peau du ventre dans les expériences de BROWN-SÉQUARD ;

L'ouverture du péritoine d'après Cl. BERNARD, LAMY et MAYER ;

L'excitation des nerfs sensitifs d'après BRADFORD ;

La réfrigération cutanée dans les expériences de WERTHEIMER, reprises par AMBARD qui, dans son expérience du rein énervé, réfrigère la peau de l'abdomen et diminue de cette façon la sécrétion du rein innervé, sans modifier la sécrétion du rein énervé, ce qui prouve que le système nerveux a bien nettement dans ces cas un rôle freinateur.

Enfin, la ligature d'un uretère dans l'expérience de DONNADIEU et

le cathétérisme urétéral du rein signalé par RATHERY,

entraînent de même des anuries.

Donc, les conditions dans lesquelles on obtient expérimentalement des anuries sont nombreuses et variables, le médecin doit les connaître, car, en clinique, il aura à discuter la valeur de toutes ces interprétations.

Conséquences expérimentales.

Que va-t-il se produire dans une anurie expérimentale chez le chien? Pendant quelques jours, l'animal survit, il présente de la fatigue, de la tendance à l'assoupissement et à la somnolence, ne boit plus, vomit et en même temps on observe une élévation considérable et progressive de l'azotémie. L'urée du sang qui était à 0.55 monte après 1 jour à 3 gr. 38, se maintient au deuxième jour à 3 gr. 70, et au quatrième jour atteint 4 gr. 66 et la mort peut survenir entre le quatrième et le cinquième jour et plus rapidement dans la néphrectomie bilatérale que dans la ligature de l'uretère (Justin Besançon).

En même temps, comme l'ont montré Bierry, Rathery et Bordet, on observe de l'*élévation de l'azote résiduel* (azote total non protéique — azote uréique) qui s'élève à cause de l'élévation de l'ammoniaque et de l'azote polypeptidique. Les *polypeptides s'élèvent* constamment dans les ligatures de l'uretère et cette polypeptidémie a été aussi considérée comme un symptôme important de l'urémie.

La *réserve alcaline*, par suite d'une acidose générale constante, s'abaisse tandis que le chlorure de sodium du sang, comme le démontre l'expérience Achard et Loeper, reste non modifié durant la ligature de l'uretère : l'animal s'infiltre simplement et la polyurie, qui suit la suppression de la ligature, est une polyurie pour les chlorures des téguments et non pour les chlorures de la circulation. Mais le chlore peut augmenter dans les globules et la chlorémie plasmatique peut aussi s'élever au-dessus du taux normal.

Par contre, le quotient albumineux reste immobile. La mort survient généralement dans le coma, quelquefois avec quelques petites manifestations convulsives, qui reproduisent, de très loin d'ailleurs, les manifestations urémiques de l'homme.

Conditions cliniques

Voyons dans quelles circonstances, chez l'homme, nous allons voir apparaître l'anurie? Quels sont les caractères que présentera cette anurie et comment la pathologie humaine se relie-t-elle à la pathologie expérimentale ?

Il existe des ***anuries par obstruction*** chez l'homme, dont la plus importante est l'anurie due aux cancers de l'utérus ; surtout les cancers du col de l'utérus à siège antérieur. On observe que, dans les calculs de l'uretère, les phénomènes d'anurie sont souvent dus à ce que le calcul oblitère le seul rein normal et le Pr LEGUEU a admis que, dans l'anurie calculeuse, la colique néphrétique causale siège sur le seul rein normal l'autre rein étant atrophié, oblitéré ou exclu ; nous sommes donc en présence simplement d'un arrêt par obstruction.

Parmi les ***anuries par intoxication***, la plus importante est l'anurie mercurielle qui est la plus typique de toutes ; après l'intoxication par le sublimé, dès le troisième jour, le malade n'urine plus et présente une anurie de néphrite. Les chirurgiens observent des anuries chirurgicales à la suite des anesthésies chloroformiques et surtout des doubles anesthésies ou d'une intervention chirurgicale. L'anurie des brûlés est fréquente et semble en grande partie résulter d'une intoxication autolytique.

On observe des anuries dans les *maladies infectieuses*, surtout lorsqu'elles s'accompagnent de congestions rénales et de déperditions aqueuses considérables, comme le choléra, les dysenteries aiguës, les diarrhées infectieuses.

On connait encore les *anuries circulatoires* des cardiaques, de l'infarctus rénal et

Des anuries *réflexes* Chez l'homme, les anuries réflexes apparaissent dans l'anurie calculeuse et beaucoup d'auteurs admettent que l'oblitération de l'uretère par le calcul détermine un phénomène réflexe urétéro-rénal ou réno-rénal sur le rein opposé qui inhibe la sécrétion et peut par conséquent provoquer l'anurie ; le fait s'appuie sur une expérience de RATHERY sur le chien où le cathétérisme d'un uretère est capable de provoquer une anurie.

Il est très important que le médecin connaisse ces interprétations, car si le rein sain est déjà supprimé, il ne faut pas compter sur lui pour réparer l'anurie et on ne peut alors compter que sur le rein inhibé par réflexe.

Enfin, certains classiques décrivent une anurie pithiatique, c'est-à-dire une anurie hystérique : mais c'est une erreur, car les anuries hystériques sont toujours des simulations.

Conséquences cliniques.

Les conséquences cliniques des anuries doivent être étudiées dans les formes d'anuries les plus pures, c'est-à-dire dans ***l'anurie calculeuse***.

On a alors affaire à un sujet qui fait des coliques néphrétiques depuis un certain temps et qui, tout d'un coup, à la suite d une colique violente, localisée sur un côté, avec irradiation des douleurs vers la verge et le testicule, n'urine plus. Nous entrons tout d'abord dans une longue période de 5 à 6 jours où le sujet peut continuer à vivre sans présenter aucun symptôme, aucune intoxication, mais une latence morbide complète.

Après 5 à 6 jours, on observe de la fatigue, de la lassitude, de la céphalée, une langue blanche, un peu d'inappétence ; en somme, une petite symptomatologie. C'est la *période intermédiaire* de DONNADIEU qui dure environ du septième au dixième jour.

Après le dixième jour, voici la phase toxique ; allons-nous voir la grande urémie à crises convulsives ou coma urémique ? Non, le malade présente de la somnolence, un peu de myosis, quelques soubresauts musculaires, des secousses ; une tension artérielle qui s'élève un peu, quelques vomissements qui augmentent dans les derniers jours, de la diarrhée ou de la constipation. Il vit 12, 13, quelquefois 15 jours et meurt d'une façon assez rapide, presque par syncope en période d'intoxication petite en apparence.

L'évolution de cette anurie, ou si vous voulez, de cette urémie sans intoxication est curieuse par la différence d'importance qui existe entre les symptômes et la gravité de la maladie. L'importance de l'intoxication dans ces cas est fournie par la biologie et c'est l'étude biologique du malade qui vous permet de savoir quel est le degré de gravité de la maladie.

L'étude biologique fait constater progressivement l'élévation de l'urée qui, vers le quatrième jour, oscille aux environs de 2,5 gr. et peut même s'élever plus tard à 7 gr. ; pendant cette évolution progressive, on est toujours étonné du désaccord qu'il y a entre le laboratoire qui dit grande intoxication azotémique et la clinique qui montre une petite intoxication, mais c'est le laboratoire qui voit juste et qui exprime le degré important de la rétention.

On remarque d'ailleurs des symptômes d'élimination comme les vomissements, qui contiennent en général de 3 à 4 gr. d'urée par litre, et la diarrhée. Il va en résulter une perte de chlorure de sodium et une baisse normale du taux de la chlorémie globulaire et de la chlorémie plasmatique, et cependant nous n'avons pas affaire à une azotémie par manque de sel ; dans ces cas, le manque de sel est secondaire au processus azotémique, il n'est pas primitif et ces faits expliquent certains échecs de chloruration.

On observe en même de temps l'acidose, la baisse de la réserve alcaline, l'augmentation de l'azote résiduel, de l'augmentation des polypeptides du sang et l'élévation de la chlorémie plasmatique dans les périodes terminales avec élévation encore plus marquée du chlore globulaire et le malade meurt avec une intoxication où domine la rétention azotée.

Autres formes. — On peut observer des formes différentes avec des vomissements plus précoces ou des nausées, de la somnolence ou du myosis, de l'hypertension ou du coma à la période terminale ; ces phénomènes peuvent aussi apparaître plus tôt et le malade mourir avant le douzième jour et il se dégage une notion clinique importante : en face de l'intoxication, qui résulte d une anurie calculeuse, c'est l'ensemble des autres organes qui assure le longueur de la résistance : si le malade présente déjà des lésions hépatiques ou des lésions cardiaques, il ne pourra pas résister longtemps à l'intoxication, mais si, au contraire, il est bien portant au point de vue viscéral, il peut résister.

Les crises libératrices.

Supposons maintenant que nous arrivions à libérer cette anurie calculeuse, soit par dégagement du calcul, soit par excitation viscérale, soit par décortication rénale, voyons comment la malade va guérir. Il commence par sécréter de l'eau ; l'urine, très haute en couleur, contient des leucocytes, des globules rouges et une grande quantité d'albumine, mais presque pas d'urée. Il faut attendre que la quantité se soit élevée au-dessus de 500 gr. pour voir le rein réaliser une concentration uréique suffisante ; alors les sujets qui urinent voient lentement leur azotémie s'abaisser.

Le chlorure de sodium est encore plus décalé par rapport à l'urée,

et le sujet fera une crise urinaire importante sans avoir jamais présenté d'œdème ni d'augmentation de poids ; son poids baisse cependant au moment de la crise urinaire, car pendant la période anurique il a mis en réserve dans les téguments une certaine quantité d'eau et de chlorure de sodium et c'est l élimination de cette eau qui explique la perte de poids de la convalescence.

Anuries secondaires. — A côté de ces anuries simples, il existe des anuries secondaires très complexes. Il faut envisager dans ces cas le rôle de la cause perturbatrice, le rôle de la maladie qui a déterminé l'anurie. Par exemple, une anurie de néphrite aiguë sera plus complexe

On pourra observer des anuries chloropexiques ou des anuries chloropéniques dans lesquelles la diminution du chlore résulte des vomissements.

Il existe aussi des anuries définitives comme les anuries du cancer qu'il est impossible de vaincre et comme les anuries des péritonites qui témoignent de l'importance de l'intoxication générale.

Diagnostic.

Le diagnostic est facile à faire avec les rétentions urinaires qu'il suffit de sonder ; mais il peut être difficile dans les cas où il s'agit d'oligurie L'oligurie peut, en effet, entraîner les mêmes troubles que l'anurie. Il faudra surtout distinguer l'anurie des oliguries simples dues à la suppression de l'eau, ou à la diarrhée et aux vomissements. Dans ces cas. la malade urine peu par manque d'eau et l'azotémie apparait par manque de sel. Le manque d'eau est alors la cause primitive du syndrome ; il suffit de le traiter par des injections aqueuses. Enfin les simulations ne sont pas rares et sont quelquefois extraordinaires ; le médecin doit à ce sujet avoir l'esprit en éveil ; une anurie prolongée sans azotémie est une anurie simulée.

Traitement.

Le traitement sera chirurgical dans les cas d'anurie calculeuse (décapsulation, néphrostomie, distension vésicale, cathétérisme des uretères). Mais en présence d'une anurie médicale, il faut avoir re-

cours à des injections intraveineuses de chlorure de sodium concentré à 10 % à la dose de 20 cmc., à des injections glycosées ou chlorurées isotoniques, à la condition de décongestionner les reins par une révulsion locale ou par des saignées locales ou générales. La guérison d'une anurie médicale est surtout un phénomène biologique, où le rôle du médecin est très secondaire. Son rôle consiste seulement à maintenir l'état d'équilibre de l'organisme et du cœur avec des injections isotoniques et à attendre la période de crise, sans chercher à réaliser une thérapeutique violente qui le plus souvent est inutile ou dangereuse.

2° *LES POLYURIES*

Les polyuries, à l'inverse des anuries, prennent une plus grande complexité expérimentale et clinique.

Conditions expérimentales.

Les polyuries expérimentales se provoquent de façons différentes

On peut, en augmentant la pression artérielle d'un animal par des injections de sérum chloruré sodique, provoquer une polyurie.

Dans ces cas, on augmente la traversée rénale, les expériences de Lamy et Mayer ont en effet montré que le débit de l'uretère était proportionnel au débit de la veine rénale.

L'augmentation de la masse du sang ne joue pas un rôle certain, d'abord parce qu'on augmente difficilement la masse du sang et ensuite parce qu'en l'augmentant on n'élève pas forcément la sécrétion d'urine. Ce qu'il faut augmenter surtout, c'est la pression artérielle et la quantité d'eau contenue en circulation.

Dans la diurèse de dilution, on constate que la diurèse, après injection massive de sérum, commence à la deuxième minute pour augmenter rapidement et la concentration de l'urine se rapproche de la concentration du plasma sanguin. On augmente seulement la quantité d'eau de traversée. Dans ces mêmes expériences, la diurèse résulte aussi de l'abaissement de la tension onkotique du plasma.

Les excitations fonctionnelles peuvent aussi provoquer des diurèses, ainsi les excitations rénales par les sulfates, les phosphates, les nitrates, les chlorates, l'urée, les sucres, le glucose, et dans ces cas la

diurèse est plus abondante que celle que l'on obtient avec le chlorure de sodium.

Enfin il existe des diurèses réflexes, analogues aux anuries réflexes qui peuvent apparaître après l'introduction d'un cathéter dans un uretère provoquant la polyurie du côté opposé, technique employée comme traitement de certaines anuries calculeuses.

Les *influences nerveuses* ont été très étudiées expérimentalement. Si l'excitation du pneumogastrique provoquait de l'anurie, la section du splanchnique, d'après C. Bernard, augmente la circulation rénale et provoque de la polyurie ; mais aussi comme l'a montré Ambard, elle abaisse le seuil et cette polyurie peut s'accompagner de chlorurie, même quand l'animal est au régime déchloruré.

La section du splanchnique gauche augmente l'élimination chlorurée du rein gauche, donc la section du splanchnique augmente à la fois la sécrétion d'eau et la sécrétion chlorurée sodique, c'est l'expérience de Jungmann et Meyer.

Enfin C. Bernard avait montré que la piqûre du bulbe, un peu plus haut que le point qui provoque la glycosurie, entraîne une polyurie, qui dure 24 heures. Toutes ces expériences prouvent que le système nerveux joue un rôle important dans le déterminisme de la polyurie probablement par l'intermédiaire de l'accélération de la circulation rénale.

Mais les *hormones* jouent aussi un rôle important. L'hypophyse intervient d'une façon dominante dans le métabolisme de l'eau : ce sont les expériences de Cushing, de J. Camus et Roussy qui ont montré l'importance de cette sécrétion sur le métabolisme de l'eau. On peut distinguer deux régions : l'hypophyse même et la région nerveuse de la base du cerveau avoisinante, la région du *tuber*, c'est la région entière, qui métabolise l'eau.

Dans une expérience de Verney, un chien est mis en circulation cœur-poumon avec hypophyse préparée, il débite des urines à un certain taux ; on enlève l'hypophyse, il se produit une polyurie ; on injecte de l'extrait hypophysaire, la polyurie diminue ; c'est donc que l'ablation de l'hypophyse est suivie très nettement d'une polyurie.

D'ailleurs expérimentalement, Cushing, J Camus et Roussy avaient enlevé l'hypophyse, soit par voie buccale, soit par voie temporale, et avaient ainsi obtenu un diabète hypophysaire. La diurèse

peut atteindre chez le chien 12 litres à une densité de 1,001, par conséquent très basse.

Cette diurèse peut être permanente et un chien de 6 kg. peut uriner 3 litres par jour pendant des mois, présentant ainsi une symptomatologie très curieuse de polyurie claire.

Cette diurèse peut même persister sans système nerveux rénal et on peut énerver le rein, si l'animal n'a pas d'hypophyse, il continue à être polyurique ; on arrive donc à cette notion, que la région hypophyso-tubérienne assure le métabolisme de l'eau par l'intermédiaire du courant sanguin beaucoup plus que par l'intermédiaire de l'action nerveuse.

Il est à signaler d'ailleurs que ces animaux sont avant tout polydipsiques et que cette polydipsie nerveuse apparaît souvent à la simple pression de la région hypophyso-tubérienne.

On peut encore provoquer des polyuries en enlevant le pancréas, et, dans la pancréatectomie totale, on obtient à la fois de la polyurie et de la glycosurie. Nous voyons donc qu'à côté des petites polyuries expérimentales dues aux dilutions sanguines, il reste deux grandes polyuries expérimentales : la polyurie de faible densité, hypophysaire, et la polyurie de forte densité, pancréatique.

Conditions et conséquences cliniques.

En pathologie humaine, nous distinguerons des polyuries passagères et des polyuries permanentes.

Les ***polyuries passagères*** comprennent :

Les polyuries émotives, des boissons ;

Les polyuries douloureuses ;

Les polyuries circulatoires des cardiaques : à certaines périodes, quand on arrive à soulager la pression hydrostatique, des cardiaques ;

Les crises polyuriques des maladies infectieuses ou toxiques qui apparaissent au moment de la convalescence, polyuries hyperchlorurées, hyperazotées, persistant pendant plusieurs jours et s'accompagnant constamment d'une baisse du poids.

Enfin les polyuries thérapeutiques dans les maladies cardiaques et rénales : théobromine au cours des néphrites, thérapeutique mercurielle et, parmi ces substances mercurielles, le neptal avec ses polyuries considérables et rapides, dans le cas d'œdèmes, malheu-

reusement souvent « sans lendemain ». Comme l'a montré le Pr. LOEPER, cette polyurie du neptal témoigne de l'état réactionnel du malade ; ne font pas des polyuries au neptal tous les malades ; quelques malades ne réagissent pas et chez ceux-ci le traitement n'est pas sans danger.

Peut-on distinguer parmi ces substances thérapeutiques des substances éliminant plutôt l'urée ou plutôt les chlorures ? Il semble que la théobromine soit surtout un diurétique chloruré et que la scille soit surtout un diurétique azoté ; mais cette distinction est très artificielle, car un diurétique peut être difficilement uniquement chloruré ou uniquement azoté ; *son rendement est en proportion de ce qui est retenu.*

Les **polyuries permanentes** comprennent deux types : les polyuries moyennes et les grandes polyuries.

Les *polyuries moyennes* sont représentées par les polyuries d'origine rénale : l'infarctus rénal et la tuberculose rénale peuvent entraîner de la polyurie. Dans la tuberculose rénale, il est classique de distinguer au début une polyurie claire et ultérieurement une polyurie trouble, quand la tuberculose est à la période de caséification.

Les néphrites s'accompagnent aussi souvent de polyuries : la néphrite chronique interstitielle avec hypertension urine souvent 2 litres par jour, mais il semble bien que cette polyurie des néphrites chroniques interstitielles ou hypertensives soit plutôt la conséquence du régime lacté des malades avec ses grandes quantités de liquide, et la meilleure preuve est que, lorsque l'on soumet ces malades au régime hypoazoté avec peu de liquide, on observe la réduction de cette polyurie.

Mais on rencontre aussi de la polyurie dans certaines néphroses, en particulier dans la néphrose amyloïde.

Les *grandes polyuries* appartiennent aux diabètes sucrés et aux diabètes insipides.

Le diabète sucré s'accompagne de polyuries de 3, 4, 5, 6 litres d'urine ; le malade présente ainsi une élimination considérable de sucre, car c'est la polyurie des diabétiques qui constitue la meilleure condition d'augmentation de leur sucre.

Un diabète, qui va mal, reste polyurique. C'est moins le glucose par litre qui importe, que la quantité d'urine rejetée par 24 heures. Cl. BERNARD avait bien entrevu le rôle important du glucose entraînant la polyurie. En employant l'insuline, on provoque une réduction

constante de la polyurie diabétique : par exemple un diabétique urine 6 litres par 24 heures, on commence un traitement par l'insuline, immédiatement le taux de quantité d'eau éliminée baisse d'une façon considérable, en même temps que le sucre baisse. C'est donc que le sucre jouait un rôle important dans le métabolisme de l'eau et que cette polyurie n'est que la conséquence de la glycosurie, c'est-à-dire traduit un phénomène de compensation de l'organisme pour arriver à diluer le sucre d'élimination.

Toute différente est la polyurie du diabète insipide : dans cette polyurie, pas de glucose ; nous pouvons bien obtenir une baisse de la polyurie avec l'injection d'insuline, mais ce n'est pas un fait constant. On peut aussi provoquer une baisse de la polyurie avec l'injection de folliculine, comme l'a montré Jean TROISIER, mais ces résultats sont encore variables. Le diabète insipide est une grande polyurie beaucoup plus abondante encore que la polyurie du diabète sucré et les malades peuvent uriner jusqu'à 10, 12 litres par 24 heures. Mais ce diabète ne s'accompagne pas d'hyperazoturie ni d'hyperchlorurie.

Dans ces cas, l'injection par voie sous-cutanée d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse abaisse le taux de l'eau éliminée.

Ces polyuries hypophysaires peuvent être des polyuries fonctionnelles, mais aussi souvent des polyuries organiques dues à des lésions de l'hypophyse. J'ai vu dans un cas de cancer du sein opéré depuis huit ans, apparaître un diabète insipide qui témoignait d'une métastase hypophysaire ; donc l'apparition du diabète insipide doit attirer immédiatement l'attention vers l'hypophyse.

Quant aux potomanes, ce sont des sujets qui sont à la polyurie hypophysaire ce que sont les anuries hystériques aux anuries calculeuses : ce sont des sujets qui urinent des quantités considérables, parce qu'ils boivent beaucoup. Le diagnostic, dans ces cas, peut être très difficile et il y a quelques années le P[r] LABBÉ a rapporté, avec Justin BESANÇON, une observation où l'enquête avait été poursuivie pendant des mois avant de découvrir la supercherie du malade.

Thérapeutique.

La thérapeutique des polyuries oppose deux groupes, les polyuries que l'on ne traite pas et les polyuries que l'on doit traiter.

En réalité, on ne doit pas traiter la grande majorité des polyuries

parce que la polyurie est un phénomène réactionnel de défense, aussi bien dans les affections cardiaques que dans les maladies infectieuses ou toxiques, que dans les influences thérapeutiques. Ces polyuries sont des polyuries de conséquence que le médecin doit plutôt encourager.

Mais il est des polyuries qu'il faut traiter : les grandes polyuries et en particulier celles des deux diabètes. Dans le diabète sucré, c'est la thérapeutique par l'insuline qui constitue le médicament important et aussi le régime de réduction hydro-carbonée qui aboutit à une chute de glucose éliminé.

Le régime, le plus souvent, suffit pour diminuer les polyuries du diabétique.

Pour l'hypophyse, le traitement est un traitement fonctionnel : on peut choisir ou les prises ou les injections de lobe postérieur d'hypophyse ; les injections de folliculine, dans certains cas, apportent de bons résultats. Quand le diagnostic lésionnel est établi, la thérapeutique peut être locale : radiothérapique sur les adénomes ou les tumeurs de l'hypophyse, chirurgicale pour libérer des compressions dans les cas de tumeurs de la poche de Rathké ; on opère de plus en plus les hypophyses (Cushing, Clovis Vincent, de Martel) et actuellement certaines interventions sur l'hypophyse permettent parfaitement de corriger des diabètes hypophysaires.

CHAPITRE XVII

LES NÉPHROSES

Il n'est pas de sujet qui, depuis quelques années, ait été autant discuté que celui des néphroses et des néphrites chroniques.

Au point de vue anatomique, on distingue schématiquement, parmi les néphrites chroniques, la néphrite atrophique interstitielle ou petit rein rouge contracté, la néphrite chronique parenchymateuse ou gros rein blanc et une forme intermédiaire, qui unit l'atrophie de l'une à la dégénérescence de l'autre, le petit rein blanc. Cette classification anatomique correspond à des types cliniques autrefois classiques : la néphrite chronique interstitielle avec hypertension artérielle, bruit de galop, peu d'albumine et une rétention uréique, dont l'évolution conduisait à l'insuffisance cardiaque ou à l'urémie et la néphrite parenchymateuse avec grands œdèmes et grandes quantités d'albumine, sans signe d'intoxication et à longue évolution. En somme, la néphrite interstitielle est une néphrite toxique hypertensive sans œdèmes avec peu d'albumine et la néphrite parenchymateuse une néphrite avec œdèmes et beaucoup d'albumine.

Sous l'effet des travaux de Widal, d'une part, et de Castaigne, de l'autre, on a modifié les appellations de ces néphrites, car on a considéré justement qu'il n'existait pas entre la clinique et la lésion anatomique un rapport assez constant pour que la néphrite prenne le nom de sa lésion anatomique. On a alors insisté sur la néphrite azotémique de Widal et la néphrite hydropigène, laissant au syndrome fonctionnel la première place dans l'établissement du cadre morbide. Puis on a distingué deux autres types de néphrites : la néphrite albuminurique simple et la néphrite hypertensive simple sans albuminurie qui étaient en somme des sous-formes des deux néphrites précédentes : la néphrite albuminurique simple conduisant souvent à la néphrite hydropigène et la néphrite hypertensive plutôt à la néphrite

urémigène. On était arrivé à classer les néphrites suivant les syndromes fonctionnels et tel était l'état de la médecine française quand a été connu en France la notion des néphroses.

Origine du nom.

Le mot néphrose est de création allemande et américaine ; dès que les néphroses sont apparues, elles ont créé dans la nosologie médicale une confusion qui existe encore. Elles ont été définies la première fois par F. Muller (de Munich) en 1905 dans un esprit schématique où l'on saisit une des caractéristiques de l'esprit allemand : l'opposition imaginative de formules nettement différentes. Les néphrites étaient, pour Muller, des lésions inflammatoires du rein et les néphroses des lésions dégénératives, et dans cette opposition des deux lésions, il semblait qu'il pouvait exister une opposition des deux maladies.

Après cette classification de Muller, les écoles allemande et américaine ont abordé l'étude du problème ; Munk en 1913, Volhard et Fahr en 1914 ont décrit le syndrome clinique des néphroses, et Epstein le syndrome biologique, si bien que s'est créée l'idée qu'il existait une maladie du rein, qui n'était pas une néphrite chronique, qui n'était pas une maladie rénale, mais la conséquence d'un trouble métabolique général. Voyons quels sont les arguments que l'école allemande a pu apporter en faveur de cette thèse.

Les néphroses comprennent deux groupes : les néphroses lipoïdiques et les néphroses amyloïdes.

LA NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

La néphrose lipoïdique est une maladie très curieuse qui prend place dans le groupe de ce que nous avons appelé : les néphrites hydropigènes, mais avec des caractères spéciaux.

Le syndrome pur.

Si vous étudiez les observations de néphroses lipoïdiques, de syndromes purs, vous avez affaire à des sujets jeunes, à des enfants, à la suite d'angines, d'infections aiguës, de rhumatismes articulaires aigus, rarement de tuberculose et de syphilis.

Ils présentent rapidement des œdèmes : œdèmes importants, diffus, répartis au niveau des membres comme au niveau du tronc, œdèmes blanchâtres, mous, gardant le godet, œdèmes qui n'infiltrent pas seulement les téguments, mais encore les séreuses, hydrothorax, ascites, hydarthroses.

Les urines sont rares et foncées ; les malades urinent de 300 à 700 cmc. par 24 heures, mais ils peuvent être parfois polyuriques. L'albuminurie est massive ; elle s'élève à des taux considérables de 30 et 60 gr. d'albumine par litre, et se compose surtout de sérine avec le caractère des albumines rétractiles. Ce sont des caractères qui appartiennent aux néphrites hydropigènes.

Mais les auteurs étrangers insistent sur l'absence de toute une série de symptômes : l'absence de l'azotémie, l'absence d'élévation de la constante d'Ambard, l'absence d'une concentration anormale des urines, l'absence de troubles d'élimination de la phénolphtaléine, de troubles d'élimination du rouge Congo et l'absence de chlorémie.

L'absence de tous ces symptômes aboutit à la notion que le rein n'est pas altéré fonctionnellement ; il n'est pas fermé, mais percé, aurait dit Bard et l'idée générale s'oriente vers une interprétation nouvelle, ce n'est pas le rein qui est malade, mais l'organisme : le rein n'est qu'un témoin de l'atteinte de l'organisme et cette notion du rein, altération secondaire, prend corps, quand on étudie le syndrome biologique des néphroses.

Ce ***syndrome biologique*** avait été soupçonné par les auteurs français : Chauffard avait insisté sur la cholestérolémie au cours des néphrites, Widal et Laudat sur la lipémie et ceci avant la guerre.

Mais les Allemands et les Américains agglomèrent un syndrome biologique qui comprend :

La *lipoïdurie* avec éliminations par les urines de particules graisseuses sous forme de corpuscules biréfringents et lorsqu'on les examine au microscope polarisant, ces corpuscules, au niveau de leurs centres clairs, portent la croix de polarisation. Cette lipoïdurie a une grande valeur diagnostique ; si elle est constante et si elle est marquée, on peut affirmer chez ces malades l'existence d'une lipémie et le Pr Achard, avec son collaborateur Codounis, a insisté sur l'importance de cette lipoïdurie pour déceler des néphroses.

La *lipidémie* se traduit par l'opalescence du sérum avec élévation

des lipides totaux, qui, normalement de 5 à 6 gr. pour mille, s'élèvent à 31 ou 38 gr. pour mille. La cholestérolémie, qui est de 1 gr. 50 normalement, peut monter à 5 et 7 gr. et les acides gras de 4 gr. s'élèvent à 20 gr. et plus. Donc, la lipidémie porte à la fois sur les lipides totaux, sur les acides gras et sur le cholestérol.

L'*hypoprotidémie* consiste dans une diminution des albumines du sérum qui de 75 gr. pour mille tombent facilement à 29 gr. pour mille avec bouleversement de la formule $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$. Cette formule, au taux normal de $\frac{45}{30} = 1{,}6$, se modifie dans la néphrose par suite d'une diminution de l'albuminémie qui, de 45, peut tomber facilement à 20 ou 19, en même temps qu'une chute, mais non constante, ou qu'une élévation de la globulinémie, si bien que le rapport tend à s'inverser et tombe à 0,5 ou 0,20 suivant les cas ; c'est l'*inversion du quotient albumineux* et donc la *diminution de la tension onkotique*.

Anatomiquement, cette néphrose est une néphrite dégénérative du tube contourné, lésant relativement peu le glomérule de Malpighi et présentant comme caractère très spécial l'infiltration graisseuse des cellules des tubes contournés.

L'évolution en est irrégulière, avec des rémissions et des poussées, et certains auteurs étrangers admettent que cette néphrose peut ultérieurement, après une longue évolution, se transformer en néphrite, c'est-à-dire présenter des signes de rétention, de l'hypertension artérielle et de l'azotémie.

Mais le fait le plus curieux est l'influence du ***traitement*** et Volhard, Eppinger, Mouriquand, Ribadeau-Dumas, Merklen et Cathala ont insisté, dès le début, sur la possibilité de guérir la néphrose avec un régime hyperazoté, contenant une assez grande quantité de viande, avec l'association à ce régime d'un traitement thyroïdien de 15 cgr. à 20 cgr. par 24 heures. *A priori*, cette diététique parut étonnante, à une époque où les néphrites hydropigènes étaient seulement traitées par le régime déchloruré.

Les interprétations.

C'est sur cette base clinique, biologique, anatomique et thérapeu-

tique que les auteurs étrangers ont construit l'édifice pathogénique de la néphrose.

D'après une première interprétation, la néphrose est due à un trouble des lipides ; cette lipidémie surcharge le rein et, surchargeant le tube contourné, entraîne un « diabète albumineux » (EPSTEIN) ou un « diabète lipido-protidique » (LOWENTHAL), c'est-à-dire que le rein surchargé de graisses ne peut plus retenir les protides en circulation et les laisse sortir : il en résulte une fuite de l'albumine, d'où hypoprotidémie avec baisse de la tension onkotique et par suite œdèmes.

Les œdèmes sont donc la traduction très indirecte de la lipidémie, en passant par la perte des albumines par le rein. La néphrose lipoïdique est donc une maladie générale et n'est pas une maladie rénale.

La deuxième interprétation incrimine une altération fonctionnelle du rein aboutissant à une perte considérable d'albumine et à un bouleversement de l'équilibre du quotient albumineux, qui provoque l'apparition en circulation des graisses pour compenser cette perte et pour régulariser la pression osmotique. Dans les expériences, que j'ai faites avec M[lle] GOTHIÉ sur les plasmaphérèses, nous avons observé après les chutes rapides du plasma l'apparition de lipides en circulation pour compenser les troubles apportés par ces saignées plasmatiques. Donc départ d'albumine, lipémie réactionnelle, surcharge du tube contourné, exagération du départ d'albumine, apparition secondaire des œdèmes ; c'est l'interprétation de GOVAERTS et de MACHEBŒUF, de l'Institut Pasteur.

Dans ces deux interprétations, nous saisissons déjà deux orientations différentes : les Allemands soutiennent que le trouble métabolique est général et la lésion rénale secondaire, tandis que les Français font jouer un rôle beaucoup plus important aux reins et ne font intervenir qu'un trouble métabolique consécutif.

Dans cette évolution des néphroses intervient le facteur thyroïdien. Le corps thyroïde joue un rôle dans le métabolisme des protides sanguines et la meilleure preuve est que, lorsqu'on administre de l'extrait thyroïdien à des malades atteints de néphroses, suivant la technique d'EPSTEIN, on peut améliorer l'état général. Les néphroses lipoïdiques présentent assez souvent une baisse de métabolisme basal ; en élevant leur métabolisme après administration d'extrait thyroïdien, on les améliore. LOEPER insiste sur le fait que la thyroïdectomie

du chien altère les protides dans la même note que les néphroses et que la maladie de Basedow, comme l'intoxication par la thyroxine, provoque de l'hypersérinémie et de l'hypoglobulinémie ; d'où l'opinion du Pr Loeper sur le rôle protéocrasique du corps thyroïde.

Cette manière de voir n'a pas été admise par tous les auteurs et Coelho et Rocheta d'une part, Labbé, Nepveux et Ornstein, Achard et Ornstein d'autre part, l'ont discutée, mais il est un fait indiscutable, c'est l'efficacité dans certains cas (de néphrose) de l'administration de corps thyroïde pour faire disparaître les œdèmes.

Critiques de la néphrose.

Voyons maintenant les critiques que l'école française adresse à cette conception générale des néphroses et les arguments qu'elle lui oppose.

Ces arguments sont très impressionnants et si on lit les communications d'Achard et de Codounis, de Bezançon, de Merklen, de Lemierre et d'Abrami, on s'aperçoit que les néphroses lipoïdiques, décrites à la façon allemande, sont exceptionnelles ; que, généralement, on observe des hybrides pathologiques sans cohésion : que l'on constate souvent l'association des signes de néphrites et que l'échec du traitement est fréquent.

Pas de cohésion, et en effet beaucoup d'observations, rapportées en France, ont montré qu'il n'y avait rien de caractéristique dans le syndrome des néphroses et qu'au cours des néphrites on peut observer de la lipémie, de l'élévation du cholestérol, de l'inversion de la formule des protides, donc tous caractères que l'on retrouve au cours des néphroses. La néphrose a une étroite parenté avec la néphrite hydropigène, à tel point que quelquefois on ne peut savoir exactement si la néphrite hydropigène est une néphrose. Le Pr Labbé fait remarquer que la lésion, plutôt due à une surcharge qu'à une dégénérescence peut manquer et que l'on peut observer la lipémie, l'inversion des protides sans surcharge graisseuse des tubes contournés.

De plus, si nous appelons néphrite toute maladie qui s'accompagne d'un phénomène rétentionnel d'origine rénale, azotémie, chlorémie, trouble de la concentration du chlore dans les urines, si ces troubles sont caractéristiques des néphrites, ils ne doivent pas exister dans les néphroses ; or Bezançon et Wahl constatent *des azotémies dès le début des néphroses*, M. Labbé des azotémies à la fin des néphroses, tan-

dis que RATHERY, WAITZ et LEVINA signalent de la rétention des chlorures dans un cas où il existait de l'hypertension, de l'azotémie, des œdèmes, une très grande quantité d'albumine, de l'abaissement des protides, de l'abaissement du quotient, mais sans lipidémie.

On peut de même adresser des *critiques au traitement*, car il existe des cas de néphrose lipoïdique répondant bien à la définition d'EPSTEIN, dans lesquels on donne de la viande et du corps thyroïde sans observer d'amélioration et LABBÉ constate au contraire l'apparition d'une azotémie ; ce qui porte LABBÉ, LEMIERRE et ABRAMI à insister sur la supériorité du régime déchloruré, sur le régime de la viande à hautes doses. On obtient les mêmes résultats dans la néphrose et dans la néphrite hydropigène ; et néphrite hydropigène et néphrose semblent se confondre

Alors pourquoi défendre l'autonomie des néphroses ? L'explication est très simple : si on lit les textes des auteurs étrangers et français, on comprend qu'ils ne parlent pas le même langage : ils n'observent pas les mêmes malades. Les études des auteurs français se rapportent à l'adulte et la majorité des observations étrangères se rapportent à l'enfant.

Le Pr ACHARD insiste beaucoup sur le fait que la perte de l'albumine dans certaines néphrites peut aboutir à des surcharges anormales de lipides : il existerait une lipoïdose rénale avec lipoïdurie qui compliquerait certaines affections rénales. Le Pr RATHERY lui-même admet deux possibilités : la néphrose lipoïdique pure et la lipoïdose rénale des néphrites qui est une forme impure. Les enfants, qui n'ont pas une longue vie antérieure, ont des reins peu altérés ; lorsqu'ils feront un trouble métabolique, ils pourront facilement réaliser une néphrose pure avec surcharge graisseuse ; mais les adultes, avec leur longue vie antérieure, ont déjà altéré leur parenchyme rénal ; ils entrent dans la néphrose avec une mauvaise résistance de leurs reins et ils ajoutent à leurs symptômes de néphroses des signes de néphrites.

Comme RATHERY, je pense qu'il existe une néphrose lipoïdique dans les cas rares de l'enfance et une lipoïdose rénale avec néphrites, chez les adultes. Les derniers présentent, au cours des néphrites, des syndromes rappelant ce que l'on observe chez les enfants, mais avec des liaisons moins précises et moins étroites ; et chez ces adultes l'efficacité du traitement, qui convient si bien à l'enfant, devient très douteuse.

LA NÉPHROSE AMYLOÏDE

Nous retrouverons pour la néphrose amyloïde à peu près les mêmes discussions que pour la néphrose lipoïdique.

Conception classique.

La néphrose amyloïde n'est au niveau du rein que la localisation d'une dégénérescence amyloïde de tout l'organisme. Elle a été décrite par Virchow en 1853.

Les reins prennent l'aspect de gros reins blancs, lisses, luisants, qui, lorsqu'on les traite par la liqueur iodo-iodurée, se colorent en brun. Au point de vue histologique, on constate qu'au niveau des glomérules de Malpighi, au niveau des parois vasculaires, des tubes contournés, s'infiltre une substance claire, hyaline, qui se colore en violet par le vert de méthyle, en rouge par le violet de Paris, ou en rouge en milieu alcalin par le rouge congo.

Les localisations se font dans les parois artérielles, dans les capillaires, les glomérules et dans le tissu interstitiel et secondairement dans les cellules du tube contourné. Ces mêmes évolutions se retrouvent au niveau du foie, de l'intestin et de la rate avec les mêmes caractères d'extension vers les cellules nobles et récemment le Pr Labbé a apporté une très belle observation de dégénérescence amyloïde du foie, où l'atteinte des cellules du foie était très nette.

La nature de cette substance a été très discutée ; on a cru au début qu'il s'agissait d'une substance analogue au glycogène, mais en réalité, c'est une substance complexe dont on connait mal les éléments. Au point de vue de sa constitution chimique, il semble que ce soit, d'après les analyses de Oddi, une combinaison de protides et d'acide chondroïtino-sulfurique, ou, d'après Schmiedeberg, de la hyaloïdine qui elle-même dérive des globulines du sang et qui se transforme *in situ* dans les parois artérielles.

Les causes de cette dégénérescence amyloïde sont les suppurations prolongées : suppurations osseuses, surtout, suppurations des vieilles syphilis, suppurations osseuses tuberculeuses.

Les malades, après de longues années de suppurations, présentent un syndrome spécial, où la symptomatologie rénale n'occupe qu'une

place secondaire. Le malade, avec une grosse rate, un gros foie, de la diarrhée permanente, réalise accessoirement la symptomatologie d'une néphrite amyloïde qui se traduit :

par une polyurie de 1 à 2 litres, d'une urine claire, jaune d'or, avec une albuminurie massive, qui rappelle l'albuminurie massive de la nephrose lipoïdique,

par de gros œdèmes qui progressivement infiltrent les téguments et s'accompagnent bientôt d'épanchements au niveau des séreuses.

En plus de cette symptomatologie, on constate l'absence de signes de néphrite toxique, ni cylindrurie, ni azotémie, mais exagération de la traversée de la phénolsulfonephtaléine. Et cette symptomatologie represente bien ce que Bard avait appelé autrefois « le rein percé ».

L'épreuve clinique qui permet le diagnostic est l'épreuve du rouge Congo de Bennhold : on injecte à ces malades du rouge Congo par voie veineuse et au bout d'une demi-heure, on s'aperçoit que ce rouge Congo a disparu de la circulation et qu'il ne passe pas dans les urines ; il a été fixé par la substance amyloïde. Cette méthode a une certaine valeur et, dans une observation récente, M. Labbé, Boulin, Justin Besançon et Zamfir en ont montré l'importance.

Cette maladie a une évolution très lente. Chez des sujets atteints de longues suppurations, l'absence complète de signes d'azotémie ni d'intoxication rénale pendant toute l'évolution de la maladie, rapproche la néphrite amyloïde de la néphrose lipoïdique.

L'expérimentation.

L'expérimentation au sujet de la néphrose amyloïde est très ancienne et Bouchard et Charrin étaient arrivés à reproduire la néphrose amyloïde avec certaines toxines microbiennes à doses massives prolongées et continues et la néphrose amyloïde apparaissait ainsi la traduction de l'infection générale au cours de ces longues suppurations.

On a beaucoup discuté sur les caractères de la néphrose amyloïde au point de vue chimique ; on avait pensé à une combinaison de protides et d'acide chondroïtino sulfurique, le trouble métabolique aboutissant secondairement à une surcharge des capillaires.

Cette façon d'envisager le problème n'est pas exacte, car il semble bien que l'hyaloïdine de Schmilderberg ait, comme origine, des globulines du plasma et qu'elle puisse se transformer secondairement en

acide chondroïtino-sulfurique sans emprunter rien au système osseux ni au système cartilagineux et les belles expériences de LETTERER, résumées par OBERLING dans son excellente revue générale, nous en donnent la preuve.

Dans ces expériences, LETTERER a cherché à reproduire chez l'animal la néphrose amyloïde et il y est arrivé de façon différente : il obtient de l'amylose en injectant de la gélatine à 5 %, de l'albumen ovi (Merck) à 5 %, de la zéine à 2 %, de la nucléine de levure Merck) à 2 %. L'emploi de ces substances a produit de l'amylose chez tous les animaux mis en expérience au bout d'une moyenne de 35 injections. Or, LETTERER constate que ces procédés ont ceci de commun qu'ils provoquent une hyperglobulinémie.

Il paraît donc intéressant de voir si cette constatation s'applique également aux conditions étiologiques de l'amylose spontanée de l'homme et des animaux. Les globulines sont abondantes dans le sang des malades atteints d'amylose et on arrive à cette conclusion que l'encrassement des petits capillaires, pour employer l'expression de CASTAIGNE, est la conséquence d'un trouble métabolique général.

Deux facteurs interviennent dans le déterminisme de l'amylose :

Un facteur général, souvent réalisé ; c'est un appel exagéré des globulines cellulaires dans le sang circulant ; habituellement ce phénomène n'a pas de conséquences autres qu'une hyperglobulinémie ;

Un facteur local, rarement réalisé : c'est sous l'influence de ce facteur local que les globulines d'origine cellulaire sont transformées en amyloïde. Et c'est ainsi qu'on relie cette dégénérescence curieuse des reins aux suppurations abondantes de ces malades.

On a pu, à la suite des travaux de LETTERER, faire de nombreuses expérience de reproduction de néphroses amyloïdes : les expériences de GRAYZEL, JACOBI, MALOW et WARSHALL, celles de ACHARD, VERNE, BARIETY et CODOUNIS. Ces derniers auteurs ont montré que, sur 5 chiens auxquels on injectait par voie veineuse du caséinate de soude à 5 %, on obtenait 2 résultats positifs : la chienne 7 de ces auteurs avait présenté dans sa rate des dépôts amyloïdes abondants et dans son foie des dépôts moins importants ; le chien 4 n'a fait qu'une amylose discrète de la rate. Chez l'un et l'autre animal, le rein est resté indemne. Mais, si on répète les expériences, on peut obtenir des néphroses amyloïdes.

L'expérimentation nous éloigne complètement de la première inter-

prétation de Virchow, la substance amyloïde n'a rien à faire avec les glycides : elle rentre bien dans la série des protides et c'est une dégénérescence protidique due à un trouble métabolique, qui se relie, étroitement aux suppurations. La néphrose amyloïde n'est donc pas une néphrite.

Amylose rénale des néphrites.

Mais les discussions, qui ont porté sur la néphrose lipoïdique, se sont produites de la même façon pour la néphrose amyloïde. On s'est demandé, s'il existait vraiment une néphrose amyloïde pure, c'est le sujet d'un travail très important d'Abrami, de Bertrand-Fontaine, Lichwitz et Laudat. Ces auteurs ont observé des malades de Berck et se sont demandés si le syndrome de la néphrose amyloïde pure pouvait exister sans phénomènes toxiques rétentionnels et sans signes de lésions rénales importantes. Or ils arrivent à cette conclusion :

Les œdèmes ne sont pas constants, mais s'ils existent, le chlorure de sodium les augmente, sa suppression les réduit.

Il existe fréquemment des associations de néphrites avec cylindrurie, azotémie et Abrami insiste particulièrement sur l'importance de la forme azotémique :

La lipoïdurie avec corpuscules biréfringents peut s'observer dans la néphrose amyloïde, comme elle s'observe dans la néphrose lipoïdique ;

L'hypoprotéinémie avec inversion du quotient, hyperlipidémie et l'hypercholestérinémie, comme dans la néphrose lipoïdique, sont fréquents ;

On peut même, d'après ces auteurs, observer des régressions toxiques de la néphrose amyloïde.

Donc, néphrose amyloïde, néphrose lipoïdique, et néphrite parenchymateuse hydropigène, toutes ces affections se réunissent plus ou moins et les cadres, qui les séparent, sont une création artificielle.

Le fait est admis nettement par Abrami et ses élèves qui divisent l'évolution de l'amylose générale des néphrites en plusieurs types évolutifs : au début, l'albuminurie simple, puis l'albuminurie œdémateuse et plus ou moins tardivement, l'albuminurie avec néphrite azotémique. Ce sont les stades d'une maladie, qui, de néphrose au début, devient néphrite plus tard, et c'est ce que nous avons vu pour la néphrose lipoïdique.

Il existe des types purs chez l'enfant comme pour la néphrose lipoïdique, mais, dès qu'on observe des sujets un peu plus âgés, la néphrose se combine à la néphrite et tous les degrés unissent ces néphroses lipoïdiques et amyloïdes aux néphrites hydropigène et urémigène.

Dans cette discussion, l'école étrangère avait parlé de néphroses, en tant que maladie, et l'école française, qui reste essentiellement clinique, avait étudié les néphroses, en tant que malades, et dans l'histoire d'un malade, on ne peut prétendre qu'un trouble dégénératif puisse rester dégénératif sans qu'apparaisse à un moment donné une irritation du tissu interstitiel avec des lésions inflammatoires ; les lésions inflammatoires sont souvent conséquence de la durée, quand la lésion dégénérative est surtout un caractère de précocité.

De ces constatations intéressantes au point de vue biologique, on peut tirer une conclusion : il existe des troubles métaboliques qui peuvent provoquer des altérations rénales, de même qu'il existe des lésions rénales qui provoquent des troubles métaboliques. Ces troubles métaboliques sont indiscutables ; ils apparaissent sous certaines conditions spéciales et de ces conditions, qu'il s'agisse de suppurations chroniques, pour la maladie amyloïde, qu'il s'agisse de troubles thyroïdiens ou de troubles métaboliques de l'ordre des lipides ou des protides pour la néphrose lipoïdique, il peut résulter une altération rénale consécutive. Au trouble métabolique primitif s'associera rapidement l'altération de l'organe lui-même, si bien que, si, dans certains cas, les délimitations restent précises entre le rein et l'organisme, la plupart du temps, les faits se fusionnent et se relient étroitement, surtout si l'on étudie de la clinique, c'est-à-dire plus les malades que les maladies.

L'idée générale qui semblerait découler de cette étude, c'est l'opposition entre l'inflammation et la dégénérescence : supposer avec les Allemands que l'inflammation puisse exister dans le tissu interstitiel sans que le tissu noble ne s'en ressente, ne peut être qu'une idée schématique. Les faits prouvent au contraire, et j'ai depuis longtemps apporté ma contribution à ce problème, qu'on ne peut créer une inflammation sans altérer le parenchyme ; mésenchyme et parenchyme

sont unis et si, dans certains cas, on peut observer une lésion d'un seul système, on ne peut pas prétendre que dans tous les cas il en sera de même, ce serait le contraire de la réalité anatomique.

Dans ce problème anatomique, on observe la même opposition absolue de l'école française et de l'école allemande. C'est sous une autre forme le problème des hépatites et des hépatoses.

Rössle, de Berlin, a opposé les hépatites et les hépatoses : les hépatites seraient des maladies qui sont au foie ce que les néphrites sont au rein, une lésion inflammatoire du tissu interstitiel, et les hépatoses seraient au foie ce que les néphroses sont au rein, une dégénérescence cellulaire. Or j'ai montré, avec Guy Albot, qu'on ne peut observer d'hépatoses sans hépatites et lorsqu'on étudie longuement l'évolution d'une maladie lente d'un parenchyme, tous les phénomènes marchent de front avec des côtoiements, quelquefois des précessions d'une lésion sur l'autre ; on ne peut pas dire qu'il puisse exister une lésion prolongée de la charpente sans lésion de l'élément noble. Comme la maladie de l'élément noble est toujours précoce, primordiale et massive et qu'elle n'entraîne que secondairement l'apparition d'une lésion de l'élément interstitiel, l'hépatose ou la néphrose pourront débuter, mais la néphrite ou l'hépatite l'accompagneront tôt ou tard : le cadre des hépatoses et des néphroses est un cadre schématique. Et pour revenir à la pratique, quand il s'agit de thérapeutique, qu'elle soit diurétique ou médicamenteuse, il faudra agir avec prudence car *a priori* on ne peut que rarement affirmer l'intégrité du tissu interstitiel.

CHAPITRE XVIII

LES TRAVERSÉES COLORANTES ET OPAQUES D'EXPLORATION

Les explorations colorantes consistent à faire absorber par voie digestive ou à injecter par voie veineuse des substances colorantes qui sont éliminées électivement soit par le foie, soit par le rein. On pourra les utiliser pour étudier le mode de traversée de ces viscères, si l'on connaît très nettement le tropisme des colorants ; et quand les viscères seront traversés, si les substances colorantes sont opaques aux rayons X.

L'ÉLIMINATION HÉPATIQUE

L'élimination hépatique va nous faire étudier deux phénomènes : le phénomène de ce que j'ai appelé la rétention chromagogue et le phénomène de l'élimination vésiculaire.

A. — ***Rétention chromagogue.***

La rétention chromagogue est une technique d'exploration du foie qui se base sur la notion que le foie est un éliminateur de colorants.

Il ne faut pas confondre les épreuves colorantes modernes, avec les épreuves déjà anciennes du Pr A. Chauffard sur la glaucurie intermittente des hépatites, ou du Pr Roch (de Genève) sur le rôle chromopexique du foie avec les doses minimes du bleu de méthylène. Ces deux épreuves étudient les urines et leurs constatations sont forcément troublées par l'intervention du facteur rénal.

L'intérêt de cette méthode n'apparaît qu'après l'apport de la chimie

synthétique. C'est à ABEL et ROWNTREE, en 1909, que l'on doit le premier travail sur ce sujet. Étudiant les dérivés de la phtaléine du phénol, ces auteurs constatent que la voie d'élimination de ces différents produits peut être complètement modifiée par des changements de formule : alors que le sel disodique de la phénolphtaléine en injection sous-cutanée s'élimine à la fois par le foie et les reins, la phénolsulfonephtaléine passe exclusivement par le rein et la phénoltétrachlorephtaléine (obtenue par substitution de quatre atomes de chlore aux atomes d'hydrogène du radical phtaléine s'élimine, au contraire, d'une façon presque exclusive par les voies biliaires.

Cette notion étant connue, la première période de recherche s'attache à fixer le détail technique de l'exploration. Celle-ci franchement mauvaise avec la première recherche du colorant dans les matières (ROWNTREE, HURWITZ et BLOMMFIELD), encore imparfaite par la recherche du colorant dans le suc duodénal obtenu par tubage (MAC NEIL), prend une précision plus grande avec l'évaluation du taux rétentionnel dans le sang (S.-M. ROSENTHAL).

Mais rapidement d'autres colorants furent employés dans le même but : l'indigocarmin (HATZIEGANU), l'azorubine S (TADA et NAKOSHIMA), la brom-sulfone-phtaléine (ROSENTHAL) et enfin la tétraiodephénolphtaléine qui permet l'opacification radiologique de la vésicule dans la méthode de GRAHAM. Et nous en sautons volontairement. Ce qu'il faut savoir, c'est que, si on substitue dans la molécule colorante de la phtaléine ou de la fluorescéine à des atomes d'hydrogène des atomes de brome, iode, chlore, on polarise ce colorant vers le foie. Ces substitutions créent des corps multiples qui furent successivement interrogés par les expérimentateurs ; en voici une liste succincte telle qu'elle fut dressée par DRAKE (Saint-Louis), il y a quelques années :

Dérivés halogénés de la phénolphtaléine :

1° Tétraiodephénolphtaléine ;
2° Tétrabromephénolphtaléine ;
3° Octabromephénolphtaléine ;
4° Dibromephénolphtaléine ;
5° Diiodophénolphtaléine ;
6° Tétrachlorephénoltétrabromephtaléine.

Dérivés halogénés de la phtaléine :

1° Phénoltétrachlorephtaléine ;
2° Phénoltétrabromephtaléine ;
3° Phénoltétraiodephtaléine.

Dérivés sulfone halogènes de la phénolphtaléine

1° Dibromephénolsulfonephtaléine ;
2° Diiodophénolsulfonephtaléine ;
3° Tétrabromephénolsulfonephtaléine ;
4° Phénoltétrabromesulfonephtaléine (bromesulphtaléine) ;
5° Tétraiodo-phénolsulfonephtaléine.

Dérivés halogènes de la résorcinolphtaléine ou fluorescéine.

1° Tétrabromfluorescéine (éosine) ;
2° Tétraiodofluorescéine (érythrosine) ;
3° Tétrabromedichlorefluorescéine (phloxine) ;
4° Tétraiodotétrachlorefluorescéine (rose bengale) ;
5° Octaiodofluorescéine ;
6° Dibromoxymercurifluorescéine (mercurochrome).

De tous ces colorants, il ne reste actuellement que les principaux utilisés en exploration hépatique ; ce sont :

Le phénoltétrachlorephtaléine très employé en Amérique et que j'ai utilisé avec Longchampt,

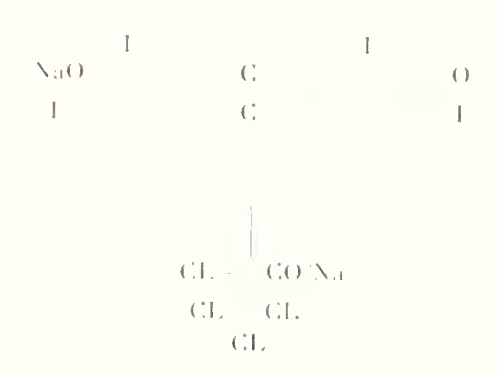
Le bromsulfphtaléine,

Et enfin une substance très employée en France, le tétraiodetétrachlorephtaléine, le rose bengale.

L'emploi de cette dernière substance présente un grand avantage sur les autres substances colorantes, c'est qu'elle n'est pas toxique : on a, en effet, employé d'autres techniques, dont la principale consiste à injecter par voie veineuse de la bilirubine, bilirubine de commerce extraite des calculs biliaires, et à étudier le taux rétentionnel après un certain temps dans le sang : c'était la technique d'Eilbott et V. Bergmann, de Berlin, employée en Belgique par Bouckaert et Appelmans de nouveau et à Barcelone par Villardel. Mais ces injections peuvent provoquer des chocs, des frissons et des poussées de température ; on arrive maintenant à faire tolérer plus facilement la bilirubine, mais pour mon compte je n'ose plus l'employer, après divers accidents que j'ai observés. Si bien qu'à la bilirubine, je préfère, avec H. Walter, le colorant artificiel, ***le rose bengale***.

Le rose bengale est un dérivé halogène de la résorcinolphtaléine ou fluorescéine ; il existe deux roses bengale, un diiodé et un tétraiodé.

Les auteurs américains emploient de préférence le diodo-tétrachlorefluorescéine ; nous avons utilisé le tétraiodo-tétrachlorefluorescéine. Sa formule est la suivante :



Nous nous sommes assurés de l'absence de toxicité du rose bengale chez l'animal et chez l'homme. Nos constatations ont été confirmées par le Pr Dustin, qui n'a pas classé le rose bengale parmi les poisons caryoclasiques. Il ne se montre hémolytique pour les hématies qu'à forte concentration, 120 milligrammes par litre, sur du sang dilué 1/200 et exposé à la lumière vive pendant une demi-heure. Dans les conditions de l'expérience bien pratiquée, cette influence hémolytique ne se produit pas.

Voyons maintenant sur l'animal et sur l'homme comment va se faire la traversée du rose bengale à travers le foie.

Si nous étudions tout d'abord le mode de traversée d'un autre colorant comme le tétrachlorephtaléine, nous nous trouvons en présence d'un double phénomène : une élimination rénale et une élimination hépatique ; à l'état normal, lorsqu'on injecte dans l'organisme une certaine quantité de tétrachlorephtaléine, on n'observe qu'une élimination par les voies biliaires, mais si, pour une raison quelconque, les voies biliaires sont rendues imperméables, le taux sanguin s'élève et il se produit une élimination urinaire ; c'est-à-dire que le tétrachlorephtaléine est bien orienté par ses halogènes, mais non d'une façon assez spécifique pour une seule porte de sortie : cette spécificité est presque parfaite pour le rose bengale.

L'élimination du rose bengale se produit presque uniquement par la bile. — Après injection intraveineuse du produit, nous l'avons vu sortir dans la bile duodénale du sujet sain de dix à vingt minutes plus tard. Chez l'un de nos sujets, au bout d'une heure, on trouve dans la bile 16 mmgr. du colorant sur les 70 injectés. Un sujet

garde le tube duodénal pendant sept heures, au bout de ce temps l'élimination durait toujours. La courbe d'élimination avait été régulièrement ascendante pendant une heure, puis restait en plateau, une heure trente, pour descendre irrégulièrement ensuite. La quantité totale de colorant retrouvé était approximativement de 60 mmgr. sur 75 injectés et l'élimination, quoique faible, n'était pas terminée.

L'élimination rénale est possible, comme nous l'avions vu avec Jean Longchampt pour la phénoltétrachlorephtaléine. Sur 60 malades examinés au point de vue de l'élimination urinaire, 50 présentaient des quantités nettes et dosables de colorant : 6 n'en avaient qu'à l'état de traces, il s'agissait de vieillards scléreux ; 4 sujets seulement n'en avaient pas et pouvaient d'ailleurs être suspectés de néphrite. Mais cette élimination est minime et posologiquement négligeable, 5 % au plus, dans les cas où l'élimination biliaire est normale.

Par contre, si l'élimination biliaire est entravée, l'élimination urinaire se produit et, dans l'ictère, peut s'élever au cinquième ou plus de la dose injectée.

L'élimination rénale du rose bengale dans la majorité des cas nous est apparue comme une élimination de suppléance.

Comment se fait la diffusion du colorant dans l'organisme. — Kerr, Epstein et Delprat avaient admis que le rose était complètement et également diffusé dans la circulation à la deuxième minute et partaient de ce principe pour en déduire la quantité de sang du sujet. Nous avons montré, avec Henry Walter, à la *Société de Biologie* (27 février 1926), que cette affirmation est inexacte. Nous avons, après avoir injecté le colorant en 15 secondes, prélevé du sang dans la veine du bras opposé de 30 secondes en 30 secondes. Souvent le maximum est atteint en 30 secondes, mais parfois en 2 minutes et même 30 minutes, le maximum atteint, la concentration diminue aussitôt. Le calcul du volume du sang, en s'aidant du taux de concentration après deux minutes, est donc fort aléatoire pour ne pas dire certainement erroné. Dans les premières minutes qui suivent l'injection, la diffusion manque totalement d'homogénéité dans les circulations périphériques et profondes.

Il existe un temps perdu. — Nos expériences sont à ce sujet particulièrement démonstratives. Entre le moment de sortie du sang

et le moment de sortie de l'organisme, il se passe un temps plus ou moins long. Le colorant peut n'apparaître dans la bile que bien après la baisse du taux sanguin. Ce temps perdu que l'on peut schématiquement figurer dans ces deux courbes correspond à la phase viscérale de l'élimination.

Durant cette phase, le foie emmagasine la presque totalité du rose bengale pour ne le laisser filtrer que lentement par la bile. Le temps perdu est d'autant plus court que le fonctionnement viscéral est plus parfait et inversement d'autant plus long que l'état fonctionnel est plus compromis.

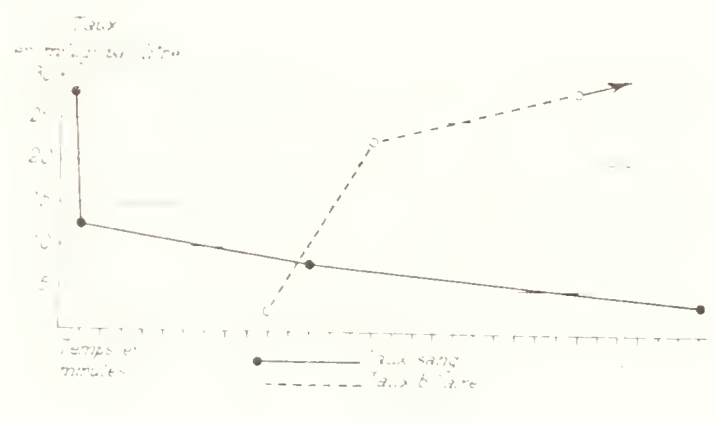


Fig. 6.

Les constatations, que nous avons faites avec le rose bengale, confirment entièrement celles qui ont été faites avec la phénoltétrachlorephtaléine par les auteurs américains. Maurice Wolf et André Neel, dans leur remarquable travail du *Strasbourg médical* (5 févr. 1926), rapportent les travaux de Mac Lester et Frazier, de Whipple Mason et Peightal, de Maurer et Gatewood, de Bloom et Rosenau. Il est incontestable que si les tissus et les organes peuvent fixer et transformer le colorant après suppression ou altération des émonctoires rénal et hépatique, cette fixation chez le sujet normal est toujours courte et incomplète, car rapidement l'élimination se produit dans une proportion de 100 % environ. Cette participation du système extrahépatique est certes plus marquée à l'état pathologique, pour la raison bien simple que la stagnation du colorant dans la circulation fait entrer en jeu d'autres facteurs, qui en diminuent l'importance, allongent et le temps perdu et le taux final de l'élimination biliaire.

On pourrait prétendre apporter au temps perdu une autre explication :

Le colorant serait non fixé au niveau du foie et au niveau des tissus mais absorbé par les protéines sériques ou tissulaires. Nous avons montré, avec Henry WALTER et H.-R. OLIVIER, qu'il ne pouvait en être ainsi, le colorant ajouté au sérum ne perd rien de sa valeur au colorimètre et l'adjonction de sérum ictérique, de sels biliaires ou d'oléate de soude ne change rien aux résultats. Le temps perdu a une cause viscérale et non humorale. Est-elle uniquement hépatique ? Nous ne le pensons pas, mais elle l'est certainement d'une façon dominante, car après 40 minutes, il ne reste presque plus de colorant en circulation et l'élimination biliaire dure encore plusieurs heures.

Les auteurs de la fonction chromagogue : cellule étoilée ou cellule hépatique ? — C'est un problème difficile à résoudre que de fixer l'exacte part qui revient à ces deux éléments du parenchyme hépatique. Entre le milieu sanguin et le milieu biliaire, deux cellules s'interposent : la cellule étoilée de Kupffer, cellule endothéliale active dont la faculté d'arrêt des particules suspendues permet de classer dans ce groupe artificiel du système réticulo-endothélial, et la cellule hépatique, élément noble par excellence, dérivé endo-dermique que la différenciation fonctionnelle oriente vers ses deux pôles, biliaire et sanguin. Certains auteurs, avec notre ami et ancien collaborateur Maurice WOLF (de Strasbourg), font jouer un rôle important, pour ne pas dire prédominant, à la cellule de Kupffer.

Avec H.-R. OLIVIER et Robert CASTERAN, nous avons repris cette étude expérimentale en nous aidant du blocage du système réticulo-endothélial, à l'aide de l'encre de Chine, d'une part, et de la splénectomie, d'autre part.

Le blocage a déjà été utilisé par SAXL et DONATH, puis par Maurice WOLF et André NEEL (1926). Les premiers auteurs, en injectant au chien ou à l'homme une solution de saccharate de fer à 33,3 % en quantité suffisante, signalent qu'on retrouve dans le sang circulant plus longtemps que d'habitude les substances diverses injectées, toxines, microbes ou solutions colorantes. WOLF et NEEL, en injectant des doses minimes de saccharate de fer, observent le phénomène inverse, c'est-à dire la disparition plus rapide de la phénoltétrachlorephtaléine par suite d'une exaltation de la fonction kupffèrienne.

Nous avons repris ces expériences sur le lapin en bloquant le système réticulo-endothélial avec l'encre de Chine. L'encre de Chine est en effet bien préférable par son absence de toxicité au bleu de pyrrol et au bleu trypan qui, comme l'a prouvé le Pr Dustin, sont des poisons caryoclasiques. De cette sorte, on observe toujours une déficience de la fonction chromagogue mais inconstante, passagère et transitoire. La fonction chromagogue se rétablit quand les coupes histologiques nous assurent encore de la persistance du blocage. Même action d'ailleurs de la splénectomie. La splénectomie provoque une déficience « inconstante et passagère ». Mais chez les animaux en période de déficience chromagogue, soit après blocage, soit après splénectomie, l'injection d'un extrait splénique nous a paru rétablir la fonction dans son état normal. Maurice Panisset, à l'école d'Alfort, fait sur le chien des constatations analogues. Il observe qu'après blocage, il faut neuf jours pour atteindre de nouveau les taux normaux de rose, mais si à ces mêmes animaux on injecte l'extrait total d'une rate, le taux normal est atteint en deux jours. Mêmes résultats avec la splénectomie.

Il faut admettre qu'en supprimant la rate, nous avons apporté passagèrement une *perturbation* dans la fonction chromagogue. Il est encore difficile de dire sous quelle influence s'exerce cette perturbation. Mais on peut pour le moins émettre une hypothèse qui permet de considérer comme vraisemblable le correctif des injections d'extraits spléniques. La rate aurait, en temps normal, la propriété de sécréter une hormone activant la fonction chromagogue. Nous avons vu personnellement la fistule d'Eck chez le chien, sans toucher à la rate, mais en déviant le cours du sang de la veine splénique, élever notablement le taux rétentionnel du rose bengale.

Cette hormone serait du même ordre que celle que Krumbhaar suppose pour expliquer l'anémie qui suit la splénectomie et qui agirait sur l'appareil hématopoïétique médullaire. Mais ici la relation des deux organes et des deux fonctions est encore plus étroite et encore plus vraisemblable.

Mais, comme pour l'hormone hématopoïétique, l'hormone chromagogue d'origine splénique est rapidement remplacée après splénectomie. Un nouvel équilibre s'établit aussi rapide, aussi parfait qu'avant la splénectomie et pour la fonction chromagogue se produit la même compensation que Harry Koster avait signalée pour la fonction plaquettolytique de la rate. Qu'est-ce qui assure cette compensation, que

l'on observe d'ailleurs de la même façon après le blocage par l'encre de Chine ? Probablement une activité nouvelle du système endothélial, en quelque sorte une reprise d'indépendance du système kupfférien.

J'ai montré, avec H.-R. Olivier et Robert Casteran, que blocage et splénectomie, quoique entraînant le même trouble chromagogue, agissaient de façon différente ; dans le blocage on ne peut admettre que la déficience fonctionnelle de la cellule de Kupffer ; dans la splénectomie, on supprime le réservoir endothélial splénique. En réalité, l'hypothèse de l'hormone splénique permet d'expliquer la déficience kupférienne après la splénectomie et cette hormone nous semble le trait d'union du couple endothélial spléno-hépatique. On peut donc inhiber la cellule de Kupffer de deux façons, soit par surcharge hétérogène, soit en lui supprimant son excitant normal d'origine splénique. Mais de toutes façons, cette inhibition n'est ni constante ni durable. La cellule endothéliale récupère sa fonction ou est remplacée par la cellule hépatique.

En ce point, nos expériences permettent de repousser l'opinion qui fait jouer dans la fonction chromagogue le rôle principal à la cellule de Kupffer. Lorsque la cellule hépatique est lésée soit expérimentalement, soit spontanément, la déficience chromagogue est plus constante, plus marquée et surtout plus durable. On n'observe jamais cette irrégularité qui se retrouve dans l'expérimentation suivie sur le couple endothélial.

De nos recherches expérimentales, nous arrivons à la conclusion suivante :

« La fonction chromagogue est l'œuvre d'un complexe : le couple endothélial spléno-hépatique d'abord, qui fixe le colorant : *acte chromapexique*. La cellule hépatique ensuite qui élimine : *acte chromagogue* La chromapexie appartient à la cellule de tapissement endothélial sous l'action d'une hormone qui réunit les deux éléments du couple, l'élément splénique et l'élément hépatique. Cet acte chromapexique est en quelque sorte accessoire. L'acte chromagogue appartient avant tout à la cellule hépatique. Les expériences, les faits anatomo-cliniques le démontrent et tendent à prouver que le système réticulo-endothélial, tel qu'il est conçu dans de nombreuses expériences allemandes ou américaines, n'a pas l'importance fonctionnelle que la vogue actuelle lui accorde. Ce n'est, somme toute, qu'un groupement mésodermique et nullement homogène, si nous en exceptons le couple

endothélial spléno-hépatique. Dans l'élimination des couleurs, la cellule de Kupffer restera toujours le « concierge » de la cellule hépatique, concierge vigilant certes, mais vite fatigué, et nullement indispensable. »

Nous pouvons aussi activer le passage du rose bengale et Dieryck constate que, si on injecte à des animaux de la thyroxine, on favorise la traversée hépatique et il semble bien que ce soit par l'intermédiaire de l'accélération de la circulation entraînée par la tachycardie qu'on engendre la thyroxine.

On peut par contre empêcher le passage expérimentalement en lésant la cellule hépatique par intoxication phosphorée ou à l'aide du tétrachlorure de carbone.

Voyons comment on peut employer ces techniques à titre expérimental pour le diagnostic médical. Ce sont les examens du sang qui vont nous apporter les meilleurs renseignements et nous adapterons la méthode de Rosenthal pour le tétrachlorephtaléine à l'emploi du rose bengale.

C'est la même technique qu'a employée notre assistant Schrumpf pour le *bromsulphtaléine :* il injecte 50 mmgr. par kgr. et il explore après 5 minutes et 30 minutes, et il obtient ces résultats :

	5 M	30 M
Normalement	35 %	0
Insuf. cardiaque	65	12
Aff. hépatique	66	22

Ce qui prouve qu'incontestablement, dans les affections du foie, le colorant est retenu en plus grande quantité qu'au cours des autres affections. Cette méthode est très employée à l'étranger, mais en France pour raisons d'économie on préfère le rose bengale.

Notre technique. — La technique, que j'ai proposée avec Henry Walter, pour l'exploration de la fonction chromagogue du foie et dont la technique complète se trouve rapportée dans la thèse de notre élève Jean Willemin (Paris, Arnette, 1927), utilise une solution de rose bengale de 20 mmgr. par centimètre cube dans du sérum physiologique. Après avoir recueilli du sang normal en milieu oxalaté, on injecte dans les veines 1 mmgr. 5 de rose par kilo de poids. On attend 45 minutes et une nouvelle prise de sang, en milieu oxalaté, permet d'évaluer le taux rétentionnel. Une petite opération de calcul

élimine l'erreur provenant de la dilution oxalatée et du culot globulaire. L'évaluation de la rétention se pratique à l'aide du colorimètre préparé spécialement par Cogit.

Le Pr Snapper (d'Amsterdam) apporte un fait technique d'un intérêt remarquable. Dans le but d'éviter les causes d'erreur provenant de l'hémolyse, il propose de doser le rose bengale en cherchant au spectroscope le point où apparaît la raie d'absorption du rose bengale quand on fait passer devant l'objectif le sérum contenu dans une cuve triangulaire. Nous avons, avec Henri Walter, pratiqué des dosages suivant la méthode spectroscopique. Il nous a semblé que le temps d'apparition de la raie demande une grande pratique spectroscopique et que la dilution sérique suivant notre technique, à concentration égale de colorant, pouvait modifier la netteté des résultats. Finalement la méthode spectroscopique nous a paru plus difficile à consulter que la méthode colorimétrique et ne semble pas apporter des résultats plus précis que cette dernière, quand on se met à l'abri de l'hémolyse provoquée par la photosensibilisation, en conservant pendant l'expérience le malade à l'abri du soleil et en opérant la centrifugation rapidement et à l'abri de la lumière.

Je n'insisterai pas sur les détails techniques. Comme pour toute méthode sensible et délicate, l'épreuve du rose bengale nécessite certaines précautions indispensables. Nous ne reviendrons pas sur celles-ci que l'on trouvera exposées dans notre livre sur les *Nouvelles explorations fonctionnelles du foie.*

Les résultats sont assez schématiques, mais nous apporteront de grands renseignements dans les maladies aiguës, durant les ictères aigus ou chroniques et durant les processus chroniques.

Les taux rétentionnels en clinique. — Si l'on admet que le volume du sang chez l'homme est égal au 1/12e de son poids, on voit qu'un sujet de 60 kilos, qui recevrait 90 centigrammes de rose pour 5 litres de sang, aurait au maximum un taux de colorant dans le sang de 18 centigrammes. En fait, même en cas d'obstruction complète des voies biliaires, il faut admettre qu'un peu de colorant pendant les 45 minutes de l'épreuve doit s'accumuler dans le foie; quoi qu'il en soit, les taux maxima s'inscrivent environ entre 15 et 20. Les taux de zéro sont rares, mais peuvent se rencontrer chez des jeunes gens. Pour la commodité de la chose, nous avons divisé ainsi les taux rétentionnels :

Taux faibles ou bas................	3
Taux moyens......................	3 à 6
Taux forts ou élevés..............	6 à 9
Taux très élevés..................	9

Les taux bas sont les taux des sujets à foie sain ; ils peuvent pourtant se rencontrer chez des petits hépatiques à atteinte assez minime pour qu'elle n'ait touché que quelques fonctions tout en épargnant la fonction chromagogue, hépatites congestives, maladie de GAUCHER. On connaît, en effet, la règle de l'indépendance entre elles des fonctions du foie et l'absence de parallélisme de leurs atteintes.

De telle sorte que le taux rétentionnel plus petit que trois traduit atteinte nulle ou atteinte extrêmement minime des fonctions hépatiques ; la réponse des tests intéressant les autres fonctions du foie fera la différence entre ces deux faits : tous tests négatifs, foie sain ; quelques tests isolés positifs, foie légèrement atteint.

Dans certaines conditions physiologiques, on peut à l'état normal observer des altérations de la fonction chromagogue du foie. Durant la grossesse, Henry WALTER et de WILLIENCOURT, dans le service du Pr BRINDEAU, observent dans 27 cas sur 100 des chiffres anormaux et nettement au-dessus de la normale. Il semble que dans ces cas il existe nettement une légère insuffisance hépatique en rapport avec la grossesse, car après l'accouchement il se produit une baisse subite du taux rétentionnel.

COMMENT LA FONCTION CHROMAGOGUE ÉVOLUE DANS LES PROCESSUS AIGUS. — Une infection ou une intoxication entraîne nécessairement une déficience fonctionnelle du foie.

Prenons parmi les infections deux exemples : la pneumonie et la fièvre typhoïde.

Dans la pneumonie, les chiffres que nous avons obtenus en période d'etat sont tous entre 4 et 8. Au-dessus de 9, les chiffres se rapportent à des pneumonies graves et souvent mortelles. On sait l'importance de l'atteinte hépatique comme élément de gravité. les recherches sur la densité bilirubinémique d'Alice BERNHEIM à l'aide de l'*icterus index*, les nôtres, avec Henry WALTER, à l'aide de l'indice biliaire plasmatique, ont montré nettement qu'au-dessus d'un certain taux, le pronostic de la pneumonie devenait grave, pour ne pas dire mortel. La même constatation peut être tirée de l'exploration de la fonction chromagogue.

Nous avons étudié la fonction chromagogue dans la fièvre typhoïde avec Robert CASTÉRAN.

Au cours de cette maladie, on observe des taux qui oscillent entre 3 et 4 et peuvent s'élever, dans une fièvre typhoïde grave, à 7,5. Il s'agit donc de taux rétentionnels moyens, ce ne sont jamais les taux élevés que l'on observe au cours des affections intéressant directement ce parenchyme hépatique.

Nous n'avons pas observé de différence suivant la nature de la septicémie : typhiques et paratyphiques donnent les mêmes résultats.

Durant la période d'état, le trouble chromagogue se maintient autour des mêmes chiffres. Notre élève WILLEMIN rapporte le cas N... : fièvre typhoïde à Eberth : au seizième jour, 3,8 ; au dix-neuvième jour, 3,9 ; au vingt-deuxième jour, encore en période fébrile, 3,4. Par contre, dès que la défervescence s'accentue, le taux rétentionnel s'abaisse. M... L..., fièvre typhoïde à Eberth, a successivement en période d'état 3,65 à 4,9, en période de défervescence et de convalescence il ne dépasse plus 2,8.

De même, un autre malade, H..., fièvre typhoïde à Eberth, a un rose de 6 au quatorzième jour et de 3,5 au trentième jour après sa défervescence.

L'élévation du rose bengale dans la fièvre typhoïde est donc un phénomène passager et qui traduit un trouble de la fonction chromagogue du foie inhérent à l'état septicémique

Comme intoxications aiguës, nous nous sommes surtout, Henry WALTER et moi, attachés à l'étude des anesthésies chirurgicales. Dans une communication à la *Société de Chirurgie* (29 février 1928) nous avons montré que si les opérations faites sous anesthésie locale ou sous anesthésie au protoxyde d'azote pur ne provoquent aucun trouble de la fonction chromagogue, les autres anesthésies étaient suivies d'une déficience fréquente de cette fonction et par ordre d'importance nous classions le chloroforme, la rachi-éther, le balsoforme, l'éther, le protoxyde-éther. Le rôle de l'anesthésique nous semble des plus importants dans le déterminisme de l'insuffisance hépatique qui suit l'opération.

Aussi peut-il paraître utile de pratiquer avant une intervention chirurgicale une exploration de la fonction chromagogue. Les résultats fournis par cette exploration permettront de fixer un coefficient de gravité, du moins au point de vue hépatique. Mais des exemples

nous ont montré que des roses à 6 ou 8 avant l'opération ne permettaient aucunement d'affirmer une évolution forcément sérieuse. Nous serions plus circonspects avec des roses de 9 et 10 en dehors de tout ictère manifeste. Certes, une déficience chromagogue isolée ne possède pas une valeur absolue, mais elle entre dans le faisceau clinique pour permettre d'évaluer le mode de résistance opératoire du parenchyme hépatique.

En même temps que nous, Sandford, M. Rosenthal et Wesler Birne, en utilisant comme test chromagogue le bromsulphtaléine (phénoltétrabromesulfonephtaléine) sur le chien, arrivaient aux mêmes conclusions dans les grandes lignes générales de notre travail sur l'action des anesthésiques. Le chloroforme est de beaucoup le plus nocif, l'éther l'est beaucoup moins, le protoxyde d'azote ne l'est pas du tout. Mais nous ne sommes pas aussi affirmatifs sur l'innocuité de l'éther.

Comment la fonction chromagogue évolue dans les ictères francs aigus ou chroniques. — Nous avons insisté, avec Henry Walter et H.-R. Olivier, sur un fait qui, à notre avis, doit être mis en relief; dans les ictères aigus, qu'ils soient bénins ou graves, dans les ictères chroniques, qu'ils soient lithiasiques ou cancéreux, le taux du rose est particulièrement élevé, mais il ne s'agit pas d'une rétention, et l'on observe en même temps une élévation très marquée de la bilirubinémie. Il serait simple d'admettre que dans les ictères bénins ou graves, il y a à la fois rétention de bile et rétention de rose, et cette constatation pourrait venir à l'appui de la biligénie extrahépatique, et du rôle de la cellule noble réduit à une simple barrière d'excrétion. Rose et bile étant retenus de la même façon, on pouvait conclure au même processus rétentionnel.

Cette manière de voir forcerait l'exacte signification de l'expérience. Nous avons montré dans des recherches antérieures que l'ictère des hépatites pouvait résulter de communications canaliculo-interstitielles entre le canalicule biliaire et le capillaire sanguin, sous l'effet de dégénérescences cellulaires. Dans ces cas, la sécrétion de la cellule hépatique se trouve inversée, et le pôle biliaire de la cellule devient en réalité bilio-sanguin. La bile s'écoule cependant encore dans le duodénum, mais elle y est peu colorée, aussi peu chargée en pigment qu'en colorant. Le phénomène envisagé de cette façon n'équivaut donc pas à une

rétention, et nous nous contenterons seulement de le définir par un terme moins précis, qui ne fait pas intervenir la notion d'une barrière, celui de mauvaise élimination de rose. Cette mauvaise élimination de rose associée à un ictère intense traduit — en dehors des ictères par obstruction — un processus de dégénérescence cellulaire plus ou moins localisé, plus ou moins étendu ; et l'intensité de la dégénérescence n'agit pas forcément en augmentant l'anomalie du phénomène. Si bien que nous arrivons à la conclusion que, lorsque l'hépatite dégénérative compromet la continuité du canalicule biliaire, la mauvaise élimination de rose n'a pas plus de valeur pronostique que l'élévation du taux bilirubinémique.

Comment la fonction chromagogue évolue dans les processus chroniques. — En règle générale, quand un malade présente une sclérose de son foie associée ou non à une atteinte parenchymateuse, le taux rétentionnel s'élève d'une façon notable et souvent au-dessus de 8. Le fait n'a pas d'intérêt dans les cirrhoses à symptomatologie bruyante avec ascite et splénomégalie, mais il en prend un notable quand la cirrhose est latente et à peine soupçonnée. Alors, la rétention du rose dépasse notablement la rétention biliaire qui est à peine marquée. De plus, si au cours de ces maladies à longue évolution, on pratique de temps en temps une épreuve de rose bengale, le taux rétentionnel de celui-ci suit les oscillations de l'amélioration clinique. Tel de nos cirrhotiques alcooliques suivi pendant un an et demi avait un rose à 5,5 à sa première atteinte d'ascite, un traitement cyanuré fait disparaître l'ascite, l'état s'améliore, le rose tombe à 4, il se maintient entre 4 et 5 pendant plus de dix mois malgré la reprise de l'ascite, pendant ce temps la cirrhose ne s'accompagne pas de grand symptôme d'insuffisance hépatique. Bientôt apparaîtront des signes d'insuffisance hépatique, somnolence, inappétence, amaigrissement, le rose s'élève à 10 et le malade finit par succomber à une péritonite aiguë à Perfringens. Certains cirrhotiques ont des taux rétentionnels plus élevés encore, atteignant jusqu'à 16 et 18. Nous nous sommes demandé si l'ascite jouait un rôle dans cette rétention, si l'œdème lui-même pouvait intervenir, l'expérience des faits nous prouve que la rétention de rose ne provient que de l'état hépatique, tant fonctionnel que lésionnel.

Dans les néoplasmes du foie, en excluant ceux qui s'accompagnent

d'ictère où MERKLEN et WOLF nous montrent que la rétention de la phénoltétrachlorephtaléine est toujours élevée, la rétention colorante oscille autour de 3 et 4 pendant toute la période de début, pour ne s'élever vers 8 qu'à la période terminale en pleine cachexie.

On pourrait à l'infini multiplier les résultats apportés par cette méthode dans la pratique courante.

Nous avons, avec Henry WALTER, montré avec des faits à l'appui, que dans certaines circonstances cliniques, polynévrite, maladies diverses, état de santé normal en apparence, la découverte d'une fonction chromagogue déficiente mettait sur la voie du *diagnostic* d'une lésion importante et latente du parenchyme hépatique. Parmi les faits curieux en voici un exemple :

Le Dr SCHEKTER (de Boulogne) m'envoie, il y a quelques années, une femme obèse, dont l'ascite, assez volumineuse, perdue sous une paroi largement adipeuse, lui inspirait quelques inquiétudes. Le foie n'est pas accessible. Mais le rose bengale s'élève à 9 sans rétention biliaire importante. Nous faisons sur cette indication le diagnostic de cirrhose. La tension de l'abdomen augmentant, nous pratiquons une ponction à droite, elle ne ramène aucun liquide, et cependant il existe de la matité mobile dans les flancs. Nous reponctionnons à gauche et ne retirons que quelques centimètres cubes d'un liquide gélatineux comparable à la marmelade d'orange. Nous avions à faire à un liquide de kyste de l'ovaire. Fallait-il opérer ? Le taux rétentionnel du rose nous fait hésiter, car telle est notre confiance dans sa valeur que nous maintenons le diagnostic de cirrhose. De plus, notre malade est hypertendue et albuminurique. Mais le ventre augmente de volume, toute attente devient impossible. L'opération est nécessaire, mais nous prévenons la famille de son extrême gravité en raison de l'état hépatique et rénal. Notre ami, le Dr SAUVÉ, chirurgien de la Maison Dubois, opère cette malade, découvre ce que l'on nomme la maladie gélatineuse du péritoine due à la perforation en six endroits d'un kyste de l'ovaire. Je demande à SAUVÉ de vérifier l'état du foie, il est petit, scléreux, clouté comme une cirrhose de Laënnec. La malade se remet de son opération, et ce n'est que quinze jours plus tard qu'elle succombe à un hépato-néphrite progressive avec azotémie. Comme nous l'avions prévu, ces deux parenchymes cédaient en même temps. L'albumine nous avait fait juger de la déficience rénale, mais pour la déficience hépatique seule le taux élevé du rose bengale nous avait permis de l'affirmer.

Certes à lui seul le taux rétentionnel ne permet pas de formuler un *pronostic*. Au début de nos recherches nous pensions juger de la gravité d'une cirrhose, par son taux élevé de rose bengale. Les faits nous ont appris que ce n'est pas suffisant. Une seule observation ne suffit pas, il en faut plusieurs. Il faut juger d'une déficience progressive, ou bien en consultant les autres fonctions, pigmentaire, protéique, sucrée, observer une atteinte fonctionnelle à la fois étendue et profonde.

Nous avons demandé à Maurice Panisset (d'Alfort) de nous apporter l'aide d'une enquête pathologique sur le chien. Dans le service du Pr Victor Robin (d'Alfort) et sous sa précieuse direction, cette recherche a été poussée avec le plus grand soin et confirma dans ses grandes lignes ce que nous avons vu chez l'homme. Dans la piroplasmose qui s'accompagne d'un ictère par hémolyse, le rose est normal au début et ne s'élève qu'à l'atteinte secondaire et terminale du foie. Elévation considérable dans la septicémie du jeune chien et dans le typhus du chien. Dans l'ascite tuberculeuse, rien ; par contre, élévation dans l'ascite cirrhotique du chien. On n'observe pas de trouble de la fonction chromagogue dans le diabète. Autant de constatations précieuses qui prouvent le lien étroit qui unit l'élévation du rose bengale avec la lésion du parenchyme hépatique.

Insuffisance hépatique et fonction chromagogue. — Les constatations faites de toutes parts dans l'exploration de la fonction chromagogue, avec la phénoltétrachlorephtaléine, avec les autres dérivés halogènes de la phtaléine ou avec les dérivés halogènes de la fluorescéine, établissent, comme nous venons de le faire, la presque constante déficience d'élimination de ces colorants dans les multiples formes de l'insuffisance hépatique. Ce que nous entendons en clinique sous le nom d'insuffisance hépatique a d'ailleurs un sens assez différent suivant les circonstances. On réunit dans ce vocable aussi bien l'ictère de l'hépatite toxique ou infectieuse bénigne, l'amaigrissement du cirrhotique, la tendance dépressive de certaines lithiases, que les hémorragies et la torpeur de l'ictère grave. Nous avons, avec Henry Walter, montré, dans notre livre sur l'Exploration fonctionnelle du foie et l'Insuffisance hépatique, l'extrême variabilité du tableau clinique de l'insuffisance hépatique. Le trouble de la fonction chromagogue, nous venons de le voir, varie aussi suivant les cas. On devait forcément se demander comment se comportent en même temps les

autres fonctions hépatiques. De nombreux travaux ont été rapportés sur ce sujet. Rowntree avait constaté un parallélisme entre la rétention colorante et la rétention biliaire dans la majorité des cas. Rowntree, Marshall et Cheney signalent que le métabolisme des hydrates de carbone est moins compromis que le passage de tétrachlorephtaléine. C'est l'opinion à laquelle arrivent M. Wolf et Neel. Le métabolisme protéique jugé par le choc hémoclasique au lait ou par les rapports urinaires donne des renseignements analogues d'aprés Noël Fiessinger et Jean Longchampt, Piersol et Bockus, Gonzales et Kabr, M. Wolf et Neel.

Mais il ne faudrait pas conclure à une synergie constante. L'asynergie est, au contraire, à la base de la petite insuffisance hépatique et nous avons, depuis plusieurs années, insisté avec Henry Walter sur cette notion. Souvent il n'existe ni trouble du métabolisme des glycides, ni trouble du métabolisme des protides, ni même trouble biliaire quand on décèle un trouble de la fonction chromagogue. Par contre, dans certaines cirrhoses, la fonction chromagogue est peu touchée quand il existe une forte glyco-lévulosurie, avec une élévation notable de notre coefficient ammoniacal corrigé. Il est vrai de dire que ce sont des faits rares.

La plus fréquente dissociation consiste dans l'élévation du rose sans élévation équivalente de la bilirubinémie. c'est ce que l'on rencontre le plus souvent et que nous avons formulé, avec H. Walter et H. R. Olivier, RB > IBP. Cette formule traduit une lésion profonde du foie comme on en observe dans les cirrhoses. Pour la fonction chromagogue, comme pour les autres fonctions du foie, il y a donc une véritable asynergie. La synergie ne s'observe que dans l'ictère grave, où toutes les fonctions s'effondrent à la fois ou successivement. Malgré cette asynergie, nous constatons que dans l'insuffisance hépatique, le trouble de la fonction chromagogue est le plus fidèle, le plus souvent touché. L'épreuve du rose bengale, dans l'exploration hépatique, constitue le *test de base*.

B. — *Elimination biliaire et vésiculaire.*

J'en arrive au deuxième procédé d'exploration basé sur l'élimination hépatique : l'élimination biliaire et vésiculaire, actuellement employée pour l'exploration des vésicules biliaires

On utilise dans ce cas le tétraiodephtaléine suivant la méthode de Graham et grâce à l'iode on obtient l'imperméabilité aux rayons X ; on fait absorber 9 pilules de 50 cgr. et on examine la trentième heure la vésicule aux rayons X. Elle paraît opaque, remplie d'une bile imperméable aux rayons.

Si on étudie le mode de traversée, on s'aperçoit d'après les concentrations horaires que la traversée du tétraiodephtaléine se fait un peu différemment de celle du rose bengale : Chiray, Lesage et Tashner font absorber à leurs malades 4 cachets de 80 cgr. et constatent la longue élimination de cette substance par tubage duodénal. Les densités qu'ils obtiennent suivant les heures sont de :

HEURE	IODE EN MILLIGR. PAR 1/2 H.
3-4	4,2
8-9	8,6
11-12	11,4
13-14	2
20-21	1,9

c'est-à-dire que l'élimination maxima correspond à la onzième et douzième heure et c'est pourquoi on a intérêt à faire la radiographie entre cette douzième et la trentième heure, bien qu'à cette heure la vésicule se soit déjà en partie évacuée.

On peut utiliser la méthode accélérée, *méthode d'Antonucci*, préconisée par Gilbert et Demole (de Genève) : on met les malades à un régime pauvre en hydrates de carbone pendant 3 à 4 jours, on leur injecte en goutte à goutte 125 cmc. de glucose à 40 % et par la même aiguille 3 à 4 gr. de tétraiode dans 40 cmc. d'eau ; enfin plus tard on injecte 25 unités d'insuline sous la peau en raison de l'importance de la densité glucosique employée et soixante minutes plus tard on peut passer à la radiographie : l'injection sucrée a fait traverser le foie par le tétraiode.

Les vésicules vont alors se diviser en deux groupes :

Celles qui seront opaques, réaction positive ;

Et *celles qui ne seront pas opaques*, réaction négative.

Pourquoi certaines vésicules ont-elles une réaction négative ?

On conclut souvent actuellement à l'imperméabilité des voies biliaires et beaucoup de radiologistes déduisent d'une vésicule non injectée à la présence d'un calcul du cystique : c'est inexact, car s'il

1° Cholecystographie au tétraiode. Aspect d'une vésicule normale verticale.



2° Cholécystographie. Aspect d'une vésicule normale oblique.



[Trav. p. 256]

3° Cholécystographie.

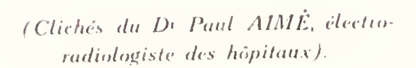
Grosse vésicule bourrée de calculs qui apparaissent en négative avec leur aspect géométrique à facettes. Lithiase vésiculaire en grenade.



4° Cholécystographie.

Vésicule injectable contenant quatre gros calculs en négatif.





(Clichés du Dr Paul AIMÉ, électro-radiologiste des hôpitaux).

1° Pyélographie intraveineuse dix minutes après l'injection de tenebryl.

On remarquera l'intégrité du rein gauche avec la disposition du bassinet et des calices.

A droite, il existe une hydronéphrose, le bassinet s'est très mal injecté.



2° Pyélographie intraveineuse. Vue postérieure, dix minutes après l'injection de ténébryl à 45 %. Dilatation du bassinet gauche avec calcul du rein gauche. Hydronéphrose droite.





3° Pyélographie intraveineuse.
Hydronéphrose à droite.



4° Pyélographie intraveineuse. Vue postérieure.
Calculs des deux bassinets. Lithiase vésiculaire à petits calculs opaques.

(Clichés du Dr Paul AIMÉ, électro-radiologiste des hôpitaux).

existe une lésion hépatique le colorant ne traverse pas et la vesicule ne peut être opaque aux rayons X.

Quand la réaction est positive, elle a une plus grande valeur, car dans ces cas ou bien la vésicule est normale ou rétractée, ou elle s'évacue mal, ou les calculs sont visibles en négatifs et on peut alors les compter ; c'est donc une méthode d'exploration très précieuse. Les clichés ci-contre, dus au Dr Paul Aimé, radiologiste des hôpitaux, figurent parfaitement certains aspects visibles.

L'ÉLIMINATION RÉNALE

Elle présente aussi un grand intérêt pratique et on peut employer dans ce but les épreuves colorimétriques d'une part et les épreuves radiologiques de l'autre.

Les épreuves colorimétriques. — Bouchard et Chauvet en 1877, à l'occasion de l'élimination de la quinine et du bromure de potassium, remarquaient la moindre élimination et la plus longue élimination au cours des néphrites. Lépine, Vincent et Desprez, de Lyon, étudiaient l'élimination de l'iodure de potassium injecté par voie souscutanée et constataient que l'élimination est plus faible dans les néphrites. Achard et Castaigne ont recours en 1897 à l'exploration au bleu de méthylène et remarquent dans les néphrites le retard et l'allongement de l'élimination, ainsi que la faible densité de cette élimination.

On doit à Geraghty et à Rowntree en 1910 la méthode de la phénol-sulfone-phtaléine, actuellement seule employée, qui en médecine a été préconisée par Widal avec Pasteur Vallery-Radot et en chirurgie par Marion et H. Blanc.

La phénol-sulfone-phtaléine s'élimine très peu par la bile, pas par l'estomac et par la salive, presque entièrement par les urines avec les taux en 60 minutes de 63 à 75 %.

La technique consiste à faire une injection intramusculaire de 6 mmgr. de phénol-sulfone-phtaléine par cmc. ou une injection intraveineuse de 6 mmgr. dans 1 cmc. ; dans le premier cas, l'injection doit donner une élimination en 70 minutes de 50 à 65 % de la quantité injectée et dans le second cas en 60 minutes de 55 à 70 %.

Pour connaître cette élimination, on recueille les urines en totalité ou séparément les urines des deux uretères et on fait une évaluation

colorante avec le colorimètre de Duboscq ou le comparateur de Walpole, en ayant soin d'alcaliniser les urines de façon à mettre en évidence la couleur rouge de la phénol-sulfone-phtaléine. On peut ainsi calculer la quantité éliminée de phénol-sulfone-phtaléine.

Les *résultats* apportés par cette exploration en médecine sont des plus discutés. Au début, Widal et Weill avaient pensé que la rétention de la phénol-sulfone-phtaléine pouvait être comparée aux résultats fournis par la constante d'Ambard ; ils employaient peu la méthode colorante, se contentaient surtout de l'élimination azotée. Mais on a montré qu'il existait des anomalies, et Chabanier et Gaume ont admis que d'autres facteurs, comme le foie et le système cardiovasculaire, pouvaient jouer un rôle dans la modification de l'élimination de la P. S. P. Merklen partage le même avis et récemment de Meyer et V. Jourdain de Bruxelles reprenaient cette étude et comparaient chez les mêmes sujets l'élimination de l'urée et l'élimination du colorant artificiel ; ils constataient qu'il n'existait pas de parallélisme étroit entre ces deux éliminations et que dans certains cas la P. S. P n'était pas éliminée tandis que l'urée traversait ou inversement. Mais ces anomalies peuvent résulter de certaines causes d'erreur et Pasteur Vallery-Radot le démontre en fixant les contre-indications de la méthode : sujets présentant des œdèmes, de l'insuffisance hépatique ou de l'insuffisance cardiaque. Ainsi le cadre des indications se rétrécit étroitement aux albuminuries simples.

Par contre en chirurgie urinaire, la P. S. P. conserve une très grande valeur, car elle permet de comparer les deux reins et c'est le sujet du travail d'H. Blanc qui rappelle dans une page intéressante les sept lois de Marion :

I. Loi de la valeur du taux absolu de phénol-sulfone-phtaléine. — Le taux de P. S. P. des urines divisées ou totales a une valeur de tout premier ordre en lui-même, en tant que taux absolu, sans tenir compte de la quantité des urines excrétées pendant toute la durée de l'exploration.

II. Loi d'expression du taux de phénol-sulfone-phtaléine. — Le taux d'élimination de la P. S. P. représente exactement la valeur fonctionnelle du parenchyme rénal, mais il n'est pas nécessairement fonction de la valeur anatomique, ni fonction de l'appareil tubulaire conservé. C'est l'expression d'une valeur physiologique plus que d'une valeur anatomique.

III. Loi de fixité du taux de P. S. P. — Pour les reins sains, le taux de P. S. P. des urines totales ou divisées reste sensiblement le même, quel que soit le moment où les urines ont été recueillies.

IV. Loi de constance du taux de la P. S. P. — Pour un rein sain ou pour un rein

malade, sans lésions des éléments nobles, tant que la valeur fonctionnelle reste constante, la P. S. P. reste constante.

V. Loi de concordance et de compensation de l'élimination de la P. S. P. — Si un rein malade accuse un déficit fonctionnel et une diminution de l'élimination de la P. S. P., le rein adelphe traduit sa compensation fonctionnelle par un supplément d'élimination égal à la déficience de son congénère.

VI. Loi du parallélisme uro-phtaléinique. — Sur des urines divisées, il y aura généralement parallélisme entre l'excrétion uréique et l'excrétion phtaléinique, sans qu'on puisse d'ailleurs établir par une formule ou un coefficient quelconque la valeur de ce parallélisme.

VII. Loi de sensibilité de l'élimination de la P. S. P. — Chaque fois que pour une raison ou pour une autre, le parenchyme rénal subira une atteinte, si légère soit-elle, dans son intégrité fonctionnelle, et même en dehors de toutes lésions durables, le taux de l'élimination de la P. S. P. sera influencé.

Nous devons en conclure que la P. S. P. est beaucoup plus une méthode d'exploration spécialiste qu'une méthode d'exploration médicale, car la pathologie médicale peut accumuler souvent les causes d'erreur.

L'épreuve radiographique, l'urographie d'élimination, est une méthode très intéressante et tout à fait moderne dont nous ne tirerons que les renseignements biologiques avec quelques indications pratiques. L'urographie d'élimination a été découverte par les auteurs allemands sous le nom d'« Ausscheidungsurographie » AU, et c'est au Congrès international d'Urologie à Londres en 1933 que la méthode a été présentée par les auteurs étrangers.

Au début Roseno avait employé la pyélognost, combinaison d'iode et d'urée, l'urée étant la substance d'orientation et l'iode la substance d'opacification. Ensuite d'autres auteurs, Lichtwitz et Swick, V. Lichtenberg employèrent l'urosélectan. En France nous utilisons le ténébryl, di-iodo-méthane-sulfonate de sodium, qui renferme 68,6 % de son poids d'iode.

On fait dissoudre le produit à froid dans la proportion de 15 gr. de ténébryl dans 75 cmc. d'eau distillée, on filtre et on injecte doucement en deux et trois minutes) la solution encore tiède dans la veine. Il existe dans le commerce des ampoules de 20 à 50 cmc. de solution, de 30 à 40 %. La première radiographie doit être prise 5 minutes après l'injection et souvent la meilleure est celle de la septième minute. Les voies urinaires deviennent alors entièrement imperméables aux rayons X et on aperçoit très nettement le calice, le bassinet et l'uretère, les lésions, les néoplasmes et les calculs.

Nous rencontrons une seule contre-indication à cette méthode : l'insuffisance rénale grave. Quant aux indications, elles pourront être absolues ou relatives : Indications absolues dans tous les cas où, pour des raisons anatomiques, pathologiques ou techniques (difficultés de la cystoscopie ou du cathétérisme), l'U. R. (urographie rétrograde, c'est-à-dire injections de substances opaques par l'uretère) n'a pu être exécutée ou a donné des renseignements insuffisants ;

Indications relatives, lorsqu'on désire avoir une vue d'ensemble de l'appareil urinaire, ou des renseignements sur le tonus et le fonctionnement des voies excrétrices.

En pratique, on explore de cette façon la tuberculose rénale : sans intérêt au début, elle permet dans les formes avancées où le cathétérisme est impossible, de déterminer le côté atteint et de se faire une idée sur la valeur de l'autre rein, donc de permettre la néphrectomie.

Dans les tumeurs, elle est de peu d'intérêt, mais dans les anomalies, elle donne une précision plus grande que toute autre méthode.

Dans la lithiase, elle est la méthode de choix, car elle permet de juger de la situation précise des calculs et de l'état des voies excrétrices.

Dans les pyélo-néphrites, elle permet de juger du degré de retentissement sur la mobilité pyélo-urétérale ; dans les hydro-néphroses, elle montre également si la mobilité est perdue ou non et donc si la thérapeutique doit être conservatrice ou mutilante.

Dans les rétentions chroniques d'urine, elle permet d'étudier la dilatation secondaire des voies urinaires supérieures et enfin dans les affections génitales et dans la grossesse de connaître le retentissement sur l'appareil urinaire.

Cette méthode possède donc une grande utilité pratique, mais on est allé très loin dans cette voie en croyant pouvoir de cette façon connaître le mode de fonctionnement rénal. Non seulement le chirurgien, mais le médecin pourrait en tirer profit et ce sont ces renseignements dont LICHTENBERG a discuté la valeur.

Mais CHABANIER et LOBO-ONELL dans un travail récent ont contesté la signification exacte de cette exploration.

Ils étudient tout d'abord la *valeur de la confrontation des ombres* : nous faisons des clichés successifs, pouvons-nous en conclure que l'élimination d'un rein est déficiente ? C'est le critère de LICHTENBERG

dont CHABANIER montre le peu de valeur, puisque l'opacification dépend à la fois de l'épaisseur de la veine liquide et de la concentration de la substance opaque, donc de la notion de diurèse de dilution. La diurèse quantitative diminue l'opacité de la veine liquide, comme une altération fonctionnelle du rein, en prouvant le contraire.

La comparaison des moments d'apparition et de disparition des ombres pyélo-urétérales, critère de RAVASINI, n'est pas non plus très exacte, car on s'aperçoit que l'on ne peut avoir à des épreuves successives les mêmes durées de temps d'opacité de l'appareil urinaire, ces temps sont subordonnés souvent à l'élimination de l'eau.

Donc l'exploration par la radiologie est une exploration analytique, surtout utile pour le spécialiste, qui peut comparer les deux reins dans les mêmes conditions expérimentales, mais elle reste impossible à utiliser pour le médecin pour une exploration fonctionnelle, étant donnée l'importance de l'élimination aqueuse et les troubles ainsi apportés à l'opacité de l'urine émise.

***

A côté de ces constatations que l'on pourrait dire pratiques, il en est une autre toute spéculative. L'étude des fonctions chromagogues, grâce aux travaux de l'École américaine, nous montre que la chimie moderne forme par synthèse des corps dont elle peut orienter l'affinité viscérale. De même qu'on a établi avec EHRLICH les radicaux parasitotropiques, de même nous connaissons des radicaux organotropiques. Les radicaux chimiques peuvent engendrer un organotropisme. Peut-être dans cette voie, l'accolement à cette molécule complexe de produits médicamenteux va-t-il ouvrir une nouvelle étape de la thérapeutique viscérale ? La fonction chromagogue n'est découverte que depuis quelques années et l'on entrevoit déjà tout un horizon de recherches, d'expériences et de traitements nouveaux qui bouleverseront peut-être l'édifice de la thérapeutique viscérale.

CHAPITRE XIX

LA TRAVERSÉE DES PARTICULES INANIMÉES

J'entendrai sous le nom de corpuscules inanimés des corps de petit volume qui ne sont pas doués de vitalité et qui pénètrent dans la circulation ; comment va se comporter l'organisme en face de ces corpuscules, comment va-t-il en débarrasser la circulation et les éliminer ? C'est le sujet que nous allons étudier.

L'organisme cherche toujours à réaliser une constante chimique ; de la même façon il travaille à établir une constante physique, c'est-à-dire à lutter contre les éléments qui troublent l'homogénéité du milieu humoral.

Cette constante physique est assurée par l'intervention d'un appareil découvert par les premières recherches de Ribbert en 1904. Ribbert, après avoir injecté, par voie veineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée à un animal, du carmin lithiné, constate que ce carmin lithiné, suspension de particules colorantes, non solubles, s'est fixé dans certaines cellules : outre l'épithélium rénal et la cellule hépatique, dans l'endothélium de la cellule de Kupffer, dans les cellules endothéliales et réticulaires de la rate, dans celles des ganglions lymphatiques, dans les cellules endothéliales de la moelle osseuse, les cellules endothéliales de la médullo-surrénale et de l'hypophyse, enfin dans toutes les cellules rameuses du tissu conjonctif.

Dans toutes ces cellules, cellules conjonctives, à l'état jeune mais déjà différencié, les particules inanimées sont arrêtées et fixées.

Ribbert avait rapproché ces cellules de ce que Ranvier avait décrit sous le nom de *clasmatocytes* et Renaut de Lyon sous le nom de cellules *rhagiocrines* ; ces auteurs avaient insisté en effet sur le fait que

les cellules étaient souvent chargées de particules qui paraissaient des grains de ségrégation.

Ces recherches furent suivies de nombreux travaux : Ribbert constate tout d'abord ce fait très curieux, que, lorsque les animaux sont cachectiques, la réaction de fixation des substances granuleuses se fait beaucoup moins bien. De plus, on observe en période digestive que les particules inanimées vont se fixer au voisinage du tube digestif, qu'au cours de la grossesse elles se disposent au niveau de l'utérus et dans la lactation au niveau de la mamelle, et beaucoup d'auteurs et en particulier les auteurs japonais ont montré que l'on pouvait trouver dans le sang un à deux leucocytes sur cent chargés de particules. Les propriétés du tissu conjonctif sont en rapport avec la *vitalité fonctionnelle* de ce tissu et lorsque les animaux sont malades ou altérés par des intoxications, la fixation ne se produit pas.

Après ces recherches, Aschoff (de Fribourg-en-Brisgau), propose de réunir en quelque sorte toutes ces cellules de fixation, sous le nom de système réticulo-endothélial : ce système établit dans la grande étendue du système conjonctif un groupe spécial qui n'a pour but que d'épurer l'organisme des particules de traversée, et cette fonction est utilisée en physiologie d'une façon constante dans ce que l'on nomme les blocages.

LE BLOCAGE

On appelle blocage l'injection de corpuscules inanimés ayant pour but de remplir les cellules du système réticulo-endothélial et de permettre ainsi de juger la participation de celles-ci dans les fonctions viscérales ou générales.

Dans ce but différentes substances sont utilisées : le bleu trypan, l'encre de Chine, l'argent colloïdal, le saccharate de fer et le bleu pyrrol, toutes substances qui à l'examen ultra-microscopique présentent en suspension des particules nettement visibles.

On fait les injections soit par voie sous-cutanée, soit par voie veineuse. La surcharge obtenue dans le système réticulo-endothélial apparaît immédiatement à la fin de l'expérience et, quelques heures après, les cellules de Kupffer sont déjà remplies de leurs particules, de même que toutes les cellules du système réticulo-endothélial en général. Très lentement ces cellules passent à la cellule hépatique ou à la

cellule rénale les corps dont elles sont surchargées, de sorte que six mois après ces expériences on peut retrouver encore des cellules de Kupffer remplies d'encre de Chine. Cette longue durée du blocage est un témoin d'une élimination incomplète et très lente.

En bloquant la cellule de Kupffer, nous pourrons peut-être isoler la fonction de la cellule de Kupffer de celle de la cellule hépatique : ce sont les expériences de l'influence du blocage sur la fonction chromagogue que j'ai déjà étudiées. Lorsqu'on bloque les cellules de Kupffer, on remarque que l'élimination du rose bengale est retardée pendant quelques jours : le blocage coupe la communication entre la cellule hépatique et la circulation sanguine d'une façon très imparfaite mais incontestable.

Certaines expériences plus récentes ont cherché à expliquer la bilirubigénie hépatique par l'étude du système réticulo-endothélial ; je vous ai signalé que la bilirubine était préparée par la rate, sous la forme d'un pigment peu abondant, ayant des propriétés spéciales de pigment donnant la réaction indirecte d'Hymans v. d. Bergh ; ce pigment est conduit au foie, comment celui-ci va-t-il le sécréter ? Il faut que la cellule de Kupffer l'arrête et pendant longtemps on a cru que la bilirubigénie était une fonction du système réticulo-endothélial et non pas une fonction du système hépatique, et récemment encore, on apportait à l'appui de cette manière de voir des expériences d'augmentation de la bilirubine sanguine après adrénalino-contraction splénique. Nous allons bloquer les cellules de Kupffer et étudier comment la bilirubine va se former ; pour cela faisons des perfusions après avoir bloqué le système réticulo-endothélial. Voici comme nous opérons avec Henri Benard : un chien, le mardi, reçoit par voie veineuse un demi-centimètre cube d'encre de Chine dans 10 cmc. de sérum isotonique, le vendredi le foie est complètement noir : il a fixé la grande majorité de l'encre de Chine. C'est alors que nous le plaçons sur un circuit de perfusion, les résultats sont complexes et variables : la bilirubigénie peut être entravée ou se faire normalement.

Des expériences d'Eppinger ont montré que, lorsqu'on bloque un animal avec du fer colloïdal, l'intoxication diaminique ne détermine pas d'ictère. D'autre part, chez le chien ayant une fistule biliaire, la sécrétion biliaire disparaît presque complètement après le blocage au collargol. Mais de nombreux auteurs n'obtiennent pas ces résultats. Les expériences échouent. A la suite des travaux d'Ernst et Forster, il faut

accepter cette conclusion : le blocage de la cellule de Kupffer ne peut pas donner des résultats suffisamment précis et constants pour permettre d'analyser le rôle de cette cellule dans la formation de la bilirubine.

Les travaux récents de mon assistant DIERYCK ont attiré l'attention sur l'emploi d'une autre substance, utilisée en Allemagne par ADLER et REIMANN, sel sodique de l'acide benzidine diazobinaphtylamine-sulfonique, le rouge Congo. Le rouge Congo est une substance colloïdale en solution aqueuse dont les micelles portent une charge électrique négative. Voyons les renseignements que ce rouge Congo pourra nous apporter expérimentalement pour l'exploration du système réticulo-endothélial.

DIERYCK montre que les animaux vont présenter des variations individuelles considérables, que lorsqu'on fait des blocages au rouge Congo et que l'on étudie le mode de rétention du rouge, on observe des variations à l'état normal assez considérables entre 65 à 80 % ; mais ces variations sont à peu près nulles chez le même animal, sauf chez les femelles gravides, quand elles viennent de mettre bas.

Le rouge Congo s'élimine surtout par le foie, au taux de 20 à 30 %) durant les 7 heures qui suivent une injection d'un cgr. par kgr., puis son élimination se ralentit ensuite.

Une splénectomie accélère temporairement la disparition du rouge Congo.

Si on fait des blocages, à l'encre de Chine, au saccharate de fer, ou au collargol, d'animaux auxquels on injecte ensuite du rouge Congo, on retarde l'élimination du rouge, mais, en diminuant les doses du premier blocage, on peut obtenir des doses excitantes et, au lieu d'avoir une rétention de la deuxième substance, on peut ainsi en provoquer une élimination beaucoup plus rapide. Ces doses excitantes sont très difficiles à fixer et dépendent surtout des conditions de l'expérience, mais il arrive que des réinjections successives d'une dose stimulante inhibent complètement la fonction du système réticulo-endothélial. Ainsi, de ces expériences de DIERYCK se dégage une conclusion : le blocage incomplet peut être complété par la répétition des blocages et l'on obtient de cette façon avec plusieurs blocages incomplets le résultat d'un seul blocage complet. Cette notion est d'un grand intérêt quant à son application médicale.

On peut exciter le système réticulo-endothélial avec des hormones et l'injection de thyroxine favorise la disparition du rouge Congo en

agissant, semble-t-il, par l'accélération de la circulation tandis qu'au contraire la pituitrine, l'adrénaline, l'éphétonine, la pilocarpine, l'acétylcholine, l'atropine et l'ergotamine, et même l'histamine, inhibent la fonction réticulo-endothéliale.

DU ROLE DU BLOCAGE SUR L'ÉVOLUTION INFECTIEUSE

Le rouge Congo permet donc l'exploration du système réticulo-endothélial et particulièrement au niveau du foie ; quelles applications pourrons-nous en tirer au point de vue de la pathologie générale ?

Les expériences sur les infections vont nous renseigner sur le rôle du blocage dans l'évolution infectieuse expérimentale, et Gastinel et Reilly rapportent au Congrès de Paris en 1926 une expérience très intéressante : ils prennent deux lapins ; à l'un d'eux ils bloquent le système réticulo-endothélial avec 15 cmc. d'encre de Chine diluée à 5 %, et après 24 heures ils injectent aux deux animaux quatre milliards de coli ; ils étudient les taux de concentration bactérienne sanguine de 15 minutes en 15 minutes en faisant des ensemencements. 45 minutes après l'injection, le témoin a 40 colonies, le bloqué 80 ; après 1 h. 45, le témoin présente 20 colonies et le bloqué 200, et après 2 h. 45, le témoin n'a plus de microbes et le bloqué a encore 120 colonies : le blocage entrave donc certainement un processus de défense. Immobiliser ces cellules du système réticulo-endothélial, c'est empêcher l'arrêt des bactéries circulantes, et l'expérience de la bactériémie de Gastinel et Reilly reproduit en quelque sorte les expériences de Dieryck avec le rouge Congo : un gros blocage antérieur empêche un blocage ultérieur. Mais ne pourrait-on pas supposer — et c'est l'hypothèse qui découle des expériences de Dieryck — que l'expérience de Gastinel et Reilly avec des doses beaucoup moins considérables pourrait conduire à des phénomènes inverses ?

APPLICATIONS AUX ALTÉRATIONS ANATOMIQUES

Ces propriétés du système réticulo-endothélial jouent un grand rôle dans la défense de l'organisme et il est de très nombreuses altérations anatomiques qui résultent de cette fonction d'arrêt.

Ainsi, injectez à un chien ou par voie veineuse une culture microbienne toxique, ou par voie sous-cutanée de la toluylène-diamine, vous provoquez une destruction de globules rouges ; en quelques minutes, les cellules de Kupffer se trouvent surchargées avec des débris hémoglobiniques, avec des débris de globules blancs, avec toutes les particules organiques qui ont perdu leur constitution normale et qui ne sont pas encore dissoutes ; les cellules de Kupffer entrent en activité, se gonflent, deviennent d'énormes macrophages, se libèrent progressivement de leurs adhérences pour devenir de grandes cellules arrondies, ou bien elles se fixent d'une façon définitive ; c'est ce qui arrive pour la cellule de Kupffer, quand elle est chargée d'encre de Chine. Cette évolution, cette mobilisation du système réticulo-endothélial s'observe dans toutes les infections, chaque fois qu'il existe un processus de destruction cytolytique.

On observe d'autres circonstances où intervient le système réticulo-endothélial, comme la surcharge de l'hémosidérine. Dans les anémies intenses avec hémolyse des globules rouges, ictère hémolytique congénital ou ictère hémolytique acquis, les globules rouges détruits décomposent leur hémoglobine et libèrent leur fer sous forme d'un pigment ferrique, l'hémosidérine, qui se retrouve dans les cellules hépatiques, les cellules rénales et aussi dans toutes les cellules du système réticulo-endothélial. De même, dans les cirrhoses pigmentaires, on observe une surcharge considérable d'hémosidérine qui se diffuse dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Enfin, dans les sarcomes mélaniques de l'œil, qui si souvent donnent des métastases au niveau du parenchyme hépatique, on peut constater une libération de mélanine qui va se fixer sur les cellules du même système. Sur ces cellules chargées de pigments noirs, cellules mélanophores, ou sur celles qui chargées de pigments peu visibles, mélanoblastes, Bruno Bloch avait proposé de faire la réaction de la Dopa, à l'aide d'une substance dérivée de la pyrocatéchine, la dioxylphénylalanine, qui noircit par les oxydases de la mélanine. Les mélanophores ont un dopa négatif, les mélanoblastes un dopa positif.

On remarque d'autres pigmentations de même ordre, chez les paludéens chroniques et chez les sujets atteints d'anthracose pulmonaire.

APPLICATIONS A LA CLINIQUE

A priori, nous entrevoyons le rôle considérable de ce système en pathologie, mais nous ne pouvons pas facilement classer cette fonction du système réticulo-endothélial dans le cadre pathologique, car c'est un processus de défense générale.

Cependant on a cherché en clinique à explorer le système réticulo-endothélial ; ce sont les expériences d'Adler et Riemann :

Ces auteurs injectent au sujet normal par voie veineuse 12 cmc. d'une solution de rouge Congo à 1 % et dosent la matière colorante dans le sérum 4 minutes et 60 minutes après l'injection : le temps de 4 minutes représente la dose initiale, le temps de 60 minutes le taux rétentionnel. Ils arrivent à cette notion intéressante : le sujet normal retient après 60 minutes 50 à 70 % de sa substance colorante, les états infectieux graves 90 % ; et les états infectieux avec ictère de 80 à 90 %.

Il reste d'autant plus de rouge Congo en circulation après l'expérience que le pronostic de l'infection en cause est plus sérieux, donc le système réticulo-endothélial joue dans la défense contre les infections générales un rôle important.

On peut encore employer le rouge Congo dans l'exploration d'autres manifestations morbides et en particulier pour l'exploration de la dégénérescence amyloïde. Récemment M. Labbé, Boulin, Justin Besançon et Zamfir ont montré la valeur de cette méthode, qu'a découverte Bennhold et que Paunz a modifiée.

Quand on colore une coupe de rein atteint de substance amyloïde, on emploie le rouge Congo en milieu basique et on constate qu'il se fixe sur la substance amyloïde ; or, en injectant au sujet atteint de dégénérescence amyloïde, nous allons fixer notre rouge Congo sur la substance amyloïde.

On injecte par voie veineuse une solution à 1 % à la dose de 0 cmc. 008 par kgr., en somme environ 5 cmc. ; on prend du sang, 30 m., 60 minutes et 90 minutes après et on étudie le taux de coloration de ce sang à l'aide du colorimètre. Le sérum normal est encore coloré après 60 minutes, puisque nous avons 50 à 70 % de retenu dans les expériences d'Adler, mais dans la dégénérescence amyloïde le sérum a complètement perdu son colorant. Cette méthode est utilisée pour faire le diagnostic de la dégénérescence amyloïde.

Comme l'ont montré ABRAMI et Jean TROISIER, les résultats ne sont pas toujours aussi objectifs qu'ils peuvent le paraître : la dégénérescence amyloïde peut être très marquée ou très légère et on ne peut faire qu'un diagnostic de densité et non toujours un diagnostic absolu : il peut exister des dégénérescences amyloïdes sans arrêt complet du rouge Congo.

APPLICATIONS A LA THÉRAPEUTIQUE

De toutes ces notions, le médecin pourra tirer des renseignements thérapeutiques utiles.

Longtemps en médecine, on a employé l'argent colloïdal, le collargol, en injections intraveineuses comme agent thérapeutique, au cours des septicémies, dans un but d'une action antiseptique, car on avait constaté que les cultures microbiennes se développaient mal dans les milieux présentant de l'argent colloïdal.

On devait délaisser ultérieurement cette substance lorsqu'on s'est aperçu qu'elle n'était qu'un faible antiseptique. Mais, si ce collargol n'est pas un médicament antiseptique direct, peut-être est-il un médicament antiseptique indirect, capable d'exciter le système réticulo-endothélial et d'aider à la défense contre les septicémies en favorisant l'arrêt des particules bactériennes.

C'est une hypothèse, mais l'histoire de l'expérimentation du système réticulo-endothélial semble faire prévoir l'emploi de toute une thérapeutique qui aura pour but d'activer la défense du système réticulo-endothélial. L'expérience de REILLY, où le blocage augmente la bactériémie, peut avoir comme contre-coup le phénomène inverse, de faibles doses à peine bloquantes peuvent activer le système réticulo-endothélial, encore faut il ne pas abuser de ces excitations dont la répétition trop fréquente est capable d aboutir au phénomène inverse. C'est une thérapeutique d'avenir, que celle qui consistera à activer d'une façon efficace ce système si intéressant de la défense anti-infectieuse.

CHAPITRE XX

LA TRAVERSÉE INAPPARENTE DES BACTÉRIES

C'est une des caractéristiques de la médecine moderne d'avoir étendu les limites de la pathologie au delà de son cadre apparent. Les recherches contemporaines ont en effet fixé d'une façon très précise la notion d'une pathologie inapparente.

Pour qu'une traversée de bactéries ou de virus ait une expression médicale, il est nécessaire que la bactérie qui atteint l'organisme possède un degré de virulence spécial : si cette bactérie n'est pas pathogène, elle peut ne pas provoquer de maladie réelle, ainsi le colibacille qui est un hôte normal de l'intestin ne se traduit jamais par aucune pathologie intestinale, malgré la mode actuelle d'en étendre à plaisir le cadre morbide.

Il faut aussi que le terrain, sur lequel se développe l'infection, ait des facultés de réceptivité. Mais supposons qu'un microbe non pathogène, un microbe saprophyte traverse l'organisme sans s'y fixer, son passage peut ne pas se traduire cliniquement par une maladie, de même si l'organisme n'est pas réceptif, soit par immunité acquise, soit par immunité naturelle, et la maladie n'aura aucune extériorisation ; c'est pourquoi on peut ainsi observer des traversées bactériennes inapparentes, c'est-à-dire sans traduction clinique.

A titre expérimental, j'ai fait avec R. Cattan les recherches suivantes : nous avons injecté par voie veineuse dans la circulation d'un chien un élément microbien, soit du para B, soit du *mesentericus*, tous deux doués d'un très faible pouvoir pathogène.

Après injection veineuse de 15 cmc. d'une émulsion paratyphique à un chien, nous étudions le mode d'élimination du microbe, qui normalement ne provoque aucune réaction importante, par les urines et par la bile, et nous constatons qu'après 2 heures, les ensemence-

ments de la bile et des urines permettent de retrouver le microbe injecté à l'état pur.

Dans d'autres expériences du même ordre, nous avons étudié la rapidité de sortie de l'élément pathogène : chez une chienne de 20 kg., nous faisons une fistule temporaire du cholédoque après lui avoir lié le canal cystique et nous injectons par voie jugulaire 15 cmc. d'une émulsion en sérum physiologique d'une culture de vingt-quatre heures de *B. Mesentericus*, dans la veine jugulaire. Nous recueillons la bile aseptiquement, dans les premiers trois quarts d'heure, puis entre trois quarts d'heure et une heure, entre une heure et une heure quinze et entre une heure quinze et une heure trente. Dans une autre expérience, injectons le microbe par une veine mésentérique et recueillons de la même façon la bile : nous constatons que ces biles recueillies après injection bactérienne contiennent du bacille *mesentericus* dans le tube de trois quarts d'heure à une heure. Donc, lorsqu'on injecte par voie veineuse un microbe non pathogène, il est éliminé par les voies biliaires et les voies urinaires avec une extrême rapidité.

Ce rejet par les émonctoires ne va pas sans altérer l'état histologique des parenchymes et c'est un point sur lequel nous avons beaucoup insisté en décrivant les hépatites d'élimination.

Voici deux expériences typiques qui le prouvent :

Expérience n° 26. — Chienne. P. : 20 kilogr. Injection de 15 cmc. de *B. mesentericus* dans la veine jugulaire.

Biopsies hépatiques pratiquées : *Vingt minutes après l'injection* : cellules de Küpffer un peu tuméfiées. Cellules hépatiques relativement peu altérées. Quelques îlots de dégénérescence homogène de ces cellules hépatiques au voisinage immédiat de l'espace porte.

Une heure après l'injection : Etendue beaucoup plus grande de la dégénérescence périportale. Présence de leucocytes nombreux dans les sinusoïdes. Tuméfaction nette de la cellule de Küpffer.

Une heure et demie après l'injection : Dans l'espace porte, infiltration considérable de polynucléaires. Autour de l'espace porte, homogénéisation de la cellule. Nombreux aspects de dégénérescence graisseuse. Densification considérable de certaines cellules. Le centre du lobule est relativement peu altéré.

Tuméfaction considérable des cellules de Kupffer avec macrophagie leucocytaire.

Dans une autre expérience, les biopsies furent pratiquées non pas immédiatement, mais vingt-quatre heures et quinze jours après l'injection microbienne.

Expérience n° 28. — Chien P. : 15 kilogr.

Le 18 mai : injection de 10 cmc. d'une émulsion de *B. mesentericus* dans la veine jugulaire.

Le 19 mai : anesthésie : éther. Laparotomie. *Biopsie hépatique*.

Thromboses biliaires nettes dans les canalicules biliaires. Images d'homogénéisation vacuolaire, avec, en certains points, désintégration de la travée. Cellules de Küpffer tuméfiées, surchargées en pigments. Nombreuses images de macrophagie leucocytaire.

Le 3 juin : Deuxième biopsie hépatique. Foie absolument normal.

Sur d'autres chiens, chez lesquels l'injection des bactéries avait été poussée dans une veine du mésentère et non dans la veine jugulaire, les lésions hépatiques furent du même ordre.

EXPÉRIENCE N° 25. — Chienne P. : 20 kilogr. Injection dans une veine mésentérique, sous anesthésie au chloralose de 10 cmc. d'une émulsion de *B. mesentericus*. Biopsies hépatiques pratiquées :

Trois minutes après l'injection : quelques images de dégénérescence granuleuse. Tuméfaction légère des cellules de Küpffer. Quelques figures d'englobement d'hémoglobine et de globules rouges presque entiers.

Quinze minutes après : dégénérescence granuleuse plus diffuse, macrophagie plus prononcée. Quelques images de dégénérescence graisseuse. Très peu de polynucléaires.

Une heure quinze après : dégénérescence granuleuse et graisseuse très marquée. Dilatation des capillaires biliaires. Présence de thromboses leucocytaires entre les travées hépatiques.

Ce qu'il y a surtout d'anormal dans le cas du microbe non pathogène, c'est que cette lésion locale n'a pas de lendemain. Ces faits semblent prouver — et c'est notre conclusion — que *les microbes qui ne sont pas doués de pouvoir pathogène traversent l'organisme avec une extrême rapidité en le lésant, qu'il n'y a pas de pathogénéité générale, mais une pathogénéité locale*, que seule l'expérimentation démontre et que le médecin connait, car il observe de nombreuses hépatites, de nombreuses néphrites dans la convalescence de petites infections à peine décelables. Ceci prouve qu'il existe en pathologie courante des traversées, qui ne rentrent pas dans le cadre des traversées pathologiques, et durant lesquelles la cellule de Küpfler et le système réticulo-endothélial jouent un rôle important, de même ordre que celui de la fixation des particules inanimées.

Nous pourrons distinguer trois groupes d'infections : les infections pures inapparentes, les infections associées inapparentes et les infections inapparentes par anomalies bactériennes.

LES INFECTIONS PURES INAPPARENTES

Dans toutes ces notions d'inapparence une idée domine, c'est l'impossibilité où l'on est d'apercevoir non seulement le caractère infectieux, mais encore le moment de l'atteinte morbide.

La découverte des infections pures inapparentes remonte à Ch. NICOLLE qui, dans une de ses premières leçons du Collège de France, expose ainsi la découverte qu'il fit du typhus inapparent du cobaye :

Le typhus expérimental du cobaye est une maladie bien minime puisque, seul, le thermomètre la décèle ; et c'est déjà un fait nouveau et instructif que cette notion que j'avais apportée d'une maladie infectieuse, réduite aux indications thermométriques.

La courbe fébrile du cobaye est suffisante pour renseigner celui qui connaît le typhus. Elle reproduit en miniature le dessin de la fièvre humaine : même durée d'incubation, même ligne d'ascension, période d'état pareille, même fin et, pour achever la concordance, même immunité consécutive à l'atteinte.

Grâce à la connaissance de cette fièvre, j'avais pu, à la fois, démontrer la sensibilité du cobaye au typhus et donner la méthode qui permet de conserver indéfiniment le virus dans les laboratoires par passages réguliers sur une espèce si commode.

Or, il m'arrivait, à l'époque dont je parle, de rencontrer, de temps en temps, parmi mes animaux d'expérience, des cobayes qui ne présentaient aucune fièvre, alors que leurs congénères, inoculés dans des conditions identiques, témoignaient de leur infection par une courbe thermométrique typique.

Les premières fois que je constatai ces défaillances, je les attribuai soit à quelque faute de technique, soit, plutôt, à une résistance individuelle de l'animal inoculé. Cette dernière explication que tout autre eût formulée aussi bien à ma place, supposait que, parmi les cobayes, il s'en trouvait de réfractaires...

J'eus alors l'idée, l'intuition, qu'il pouvait se rencontrer, chez le cobaye et chez d'autres animaux, moins sensibles encore, une forme de typhus si légère qu'aucun symptôme ne permettrait de la reconnaître et dans laquelle pourtant l'infection se révèlerait par le pouvoir infectieux du sang.

Il en était bien ainsi. Prélevant le sang de mes cobayes apyrétiques au moment où leurs congénères, inoculés en même temps qu'eux, montraient la courbe thermométrique ordinaire, je pus déclencher, par l'inoculation de ce sang à des cobayes neufs, l'apparition d'un typhus fébrile transmissible par les passages.

Le typhus inapparent est, par son évolution, identique aux symptômes près, au typhus le plus classique du cobaye. Il a son incubation, sa période d'état que caractérise le pouvoir infectant du sang et il laisse à sa suite une immunité d'une certaine durée.

Cette découverte, commencée en 1911 et terminée en 1917, prouve qu'il existe une infection très nette sans aucune symptomatologie et qui ne se traduit que par la possibilité de transmettre le germe. Elle a immédiatement éclairé d'une vive lumière des phénomènes mal expliqués par l'opposition des endémies et des épidémies, je veux dire les flambées épidémiques, les éclosions printanières : au moment du printemps apparaissent brusquement chez les enfants des maladies éruptives, la rougeole en particulier ; à quoi les attribuer, sinon au fait que, pendant l'hiver, le virus s'est conservé sous forme inapparente et que lorsque les conditions spéciales sont réalisées, cette maladie inapparente émerge pour engendrer immédiatement une explosion épidémique.

Cette découverte de Ch. NICOLLE s'est étendue d'une façon considé-

rable dans l'étude des maladies infectieuses à virus ou à bactéries ou à spirochètes.

Parmi les *maladies à virus*, la fièvre boutonneuse méditerranéenne due à la piqûre d'une tique du chien, le *Rhipicephalus sanguineus*, rappelle l'éruption papulo-maculeuse du typhus, mais sous une forme bénigne. Elle existe surtout dans le sud de la France et son principal caractère réside dans l'existence d'une petite escarre noire, « la tache noire », point de piqûre de la tique. Il existe chez le chien une fièvre boutonneuse méditerranéenne inapparente, puisque c'est dans le sang du chien que le virus transmissible vit, et J. Troisier et Cattan ont fait à ce sujet des constatations très curieuses :

En 1931 nous avons apporté, écrivent-ils, la preuve expérimentale de l'existence chez l'homme d'une forme inapparente de la fièvre boutonneuse. Chez un sujet auquel nous avions inoculé le broyat de tiques prélevées sur un chien aux environs de Saint-Tropez, nous ne vîmes apparaître aucun phénomène anormal. Mais le sang de cet homme prélevé au seizième jour de la maladie se montra virulent pour le singe et le cobaye. En outre, la réaction de Weil-Félix devint positive dans le sang de ce sujet le quatorzième jour qui suivit l'inoculation.

Il existe donc incontestablement chez l'homme une maladie analogue à celle que l'on observe chez le cobaye avec le typhus exanthématique et qui est aussi une maladie inapparente. Ce fait a été retrouvé d'ailleurs par Reitano et Boncinelli.

La fièvre jaune peut aussi s'accompagner de manifestations inapparentes et A. Pettit a montré que sur le singe inférieur on pouvait observer des traversées de virus non aperçues. Mais le fait s'observe aussi sur l'homme, et dans le laboratoire de l'Institut Pasteur où l'on étudie la fièvre jaune, on vient de découvrir qu'un certain nombre de travailleurs avaient des réactions de défense à l'égard du virus de la fièvre jaune.

La poradénite, maladie de Nicolas et Favre, qu'ont particulièrement étudiée Levaditi et ses collaborateurs, peut être inoculée par voie intracérébrale au singe et provoquer ainsi une encéphalite infectieuse avec somnolence, signes d'excitation méningée, et mort vers le septième et le huitième jour ; elle peut aussi donner chez le singe une maladie inapparente, sans aucune manifestation clinique. Mais si en pleine santé apparente, on prélève le système nerveux de ces animaux et qu'on le réinocule à un autre animal, on provoque l'apparition d'une encéphalite typique.

Dans la poliomyelite, Netter, Levaditi et Hornus montrent que le sujet normal peut en période d'épidémie de poliomyélite présenter des réactions d'immunité : ainsi le sérum de 15 adultes normaux, habitant des localités françaises où la poliomyélite a sévi sous forme épidémique ou sporadique, s'est montré doué d'un pouvoir neutralisant :

Complet chez 75 % ;

Très marqué chez 5 % ;

Appréciable chez 10 % ;

Nul chez 10 %.

Donc, dans certaines conditions d'épidémie, les sujets, qui ne contractent pas la maladie, sont atteints par une maladie dont on ne décèle d'autre trace que les réactions d'immunité.

Il en est de même :

Pour l'encéphalite léthargique et pour la variole, maladie inapparente chez le chien qui peut servir de milieu de conservation du virus ;

Pour le virus rabique, de la tortue inoculée par voie cérébrale ;

Pour le virus herpétique conservé dans les cerveaux des animaux inoculés ;

Pour la rougeole et la grippe.

Toutes les maladies à virus filtrant peuvent déterminer sur l'animal des maladies inapparentes qui servent à conserver ces virus et peuvent aussi donner sur l'homme des maladies inapparentes qui en assurent la perpétuité.

Pour les *spirochètes*, les constatations sont identiques : ainsi le spirochète ictéro-hémorragique, cause de l'ictère infectieux à rechutes, vit sur le rat, sur lequel il n'est pas pathogène, tandis qu'il est pathogène pour le cobaye et pour l'homme : mais il peut, lorsque les inoculations sont très peu riches, provoquer sur le cobaye une maladie inapparente.

La souris, avec le tréponème syphilitique, fait une maladie inapparente et conserve dans son système nerveux et dans ses ganglions le virus de la syphilis, qui permet de reproduire sur le lapin ultérieurement les lésions typiques : le lapin, inoculé par voie cérébrale ou surrénale et même ganglionnaire, peut faire une maladie inapparente et cependant le virus inoculé existe en circulation (Gastinel).

Pour les *bactéries*, le fait est le même, mais leur étude est très en retard sur celle des spirochètes. La peste bovine est inapparente chez

le veau et le lapin ; la peste aviaire, chez l'oie : tous les éléments pathogènes possèdent pour certaines espèces des absences de pathogénéité, sans cependant que le virus soit détruit, et c'est ce qui explique les passages possibles sur des espèces voisines.

L'inapparence peut être cause de contamination de la même espèce ou des espèces voisines. L'inapparence est un mode de conservation des virus.

Dans les épidémies, l'homme peut présenter des maladies inapparentes même au cours des épidémies très virulentes : ainsi pour la diphtérie, R. Debré, Lereboullet et Joannon ont montré que dans certaines écoles, des enfants, qui n'avaient pas contracté la diphtérie, présentaient une réaction de Schick négative, comme s'ils étaient immunisés contre la diphtérie.

D'autres faits sont possibles; on en a signalé dans certains foyers de fièvres ondulantes, surtout dues au *bacillus abortus*, que l'on pouvait découvrir par l'hémoculture.

Toutes ces notions prouvent que l'étendue apparente des infections contagieuses est relativement limitée au point de vue clinique par rapport à l'étendue réelle des traversées contagieuses.

LES INFECTIONS ASSOCIÉES INAPPARENTES

Les infections associées inapparentes vont nous faire étudier un cadre tout différent de pathologie, qui n'a aucune analogie avec les infections inapparentes pures. Nous avons affaire alors à des sujets qui font une maladie infectieuse et qui, au cours de cette maladie, sans que l'on puisse soupçonner la nature de l'infection surajoutée, font une traversée bactérienne par un autre microbe.

Ainsi, au cours de la fièvre typhoïde, on a signalé les infections non typhiques, comme l'infection par le *perfringens* sur laquelle a insisté Weinberg, l'infection par des paratyphiques signalée pendant la guerre par Widal. Il existe parfois à la fin de la fièvre typhoïde des infections sanguines à staphylocoques qui se terminent par des abcès variés multiples à staphylocoques.

Dans la scarlatine, on pourrait admettre, si l'on croit à un virus scarlatineux non streptococcique, que le streptocoque est un microbe de traversée, qui n'a rien à faire avec la maladie primitive ;

mais c'est un sujet que je ne puis aborder, la délimitation du virus pathogène de la scarlatine n'étant pas assez précise à l'heure actuelle.

Dans la rubéole, nous n'avons pas affaire à une infection streptococcique, et cependant j'ai observé avec mon maître FLORAND pendant la guerre une rubéole bénigne compliquée de septicémie à streptocoques, avec endocardite, avec arthrite, périostite et abcès périphériques, infections suppuratives à streptocoques hémolytiques pathogènes, sans autre symptomatologie surajoutée.

Ces notions cliniques connues depuis longtemps ont servi à définir les *microbes de sortie*, expression employée la première fois par Maurice NICOLLE, puis par BEZANÇON :

Maurice NICOLLE injecte du bacille morveux tué par le chloroforme dans le péritoine de cobaye mâle et il voit se développer en deux jours une péritonite à pneumocoques ; il admet que le pneumocoque a été en quelque sorte libéré ou s'est généralisé sous l'appel de l'irritation que constituait l'injection expérimentale. Ainsi on voit apparaître dans le sang un microbe d'une autre espèce que celui que l'on avait injecté.

Il peut en résulter des erreurs ; cette interférence des deux éléments microbiens peut donner le change :

JOUSSET injecte par voie péritonéale du sang de leucémie myéloïde chronique à des cobayes et il voit apparaître une infection à *pasteurella* dans le péritoine ; il en conclut, au début de ses recherches, que la leucémie myéloïde pouvait avoir un rapport avec une infection à *pasteurella*, mais la *pasteurella* des inoculations de JOUSSET était un microbe de sortie, un microbe d'occasion et non le microbe de la maladie.

De même la maladie des jeunes chiens est due à un virus filtrant ; or, pendant cette maladie les chiens font des infections cutanées à vésicules pustuleuses, qui sont toujours dues à un microbe banal de l'intestin.

Il semble que la grippe soit bien une maladie à virus filtrant, d'après les recherches classiques, mais il existe toujours des infections surajoutées à pneumocoques, staphylocoques, bacilles de Pfeiffer, qui correspondent en quelque sorte à des microbes de sortie. Ceci montre l'extension considérable de cette infection « latérale » qui se greffe sur l'évolution d'une autre maladie.

C'est dans ce groupe d'infections latérales qu'il faut ranger la

bacillémie tuberculeuse inapparente qui fait dans ces dernières années le sujet de nombreux travaux. La première découverte et la technique remontent aux travaux d'un bactériologiste viennois, Lœwenstein : celui-ci prélève du sang d'un malade, l'hémolyse, en détruisant les globules rouges par l'acide acétique ou par l'eau distillée, centrifuge, recueille les globules blancs, avec lesquels il ensemence des milieux bactériens spéciaux à l'asparagine et au vert malachite. Il cultive longuement à l'étuve et il isole ainsi un microbe acido-résistant qui se montre pathogène pour l'animal et possède les propriétés du bacille tuberculeux.

Que ces expériences soient faites au cours d'une tuberculose aiguë ou d'une tuberculose évolutive, l'intérêt n'en est pas grand pour le médecin ; mais que le bacille de Koch soit trouvé dans la circulation de maladies que nous envisageons comme n'étant pas certainement tuberculeuses, le fait est beaucoup plus intéressant et on reste en arrêt devant les résultats de Lœwenstein :

Erythème noueux...........	sur 14 cas	12 positifs
Chorée.....................	9	5 au début
Sclérose en plaques...... ...	40	17

De nombreuses maladies, y compris la démence précoce, s'accompagnent donc de bacillémie tuberculeuse.

Quand ces constatations ont été publiées, on s'est demandé si les cultures n'étaient pas souillées, si c'était bien du bacille de Koch qui cultivait. Saenz de l'Institut Pasteur étudie la technique, cherche le bacille avec la technique de Lœwenstein ; il est loin d'en trouver la même proportion dans des maladies non tuberculeuses, mais d'autres auteurs confirment en partie les constatations de l'auteur viennois.

Le fait est exact, sans avoir l'importance que lui donnait Lœwenstein dans ses premiers pourcentages, mais il existe.

On découvre encore le bacille dans d'autres maladies : J. Troisier, R. Sanctis Monaldi, R. Cattan et Mme Kourilsky étudient trois observations : une pneumonie franche, une endocardite d'Osler et une méningite cérébro-spinale à méningocoques, et ils trouvent dans le sang en circulation des bacilles tuberculeux ; ils constatent même en isolant la tuberculine de ces bacilles qu'elle est la même que celle de l'Institut Pasteur. L'endocardite et la méningite meurent, on ne retrouve pas de tuberculose à l'autopsie ; la pneumonie guérit, on cherche aux rayons des traces de tuberculose, on n'en trouve pas.

R. Mach et Mme Mach, de Genève, publient deux cas de septicémie à streptocoques et à staphylocoques et un cas de gangrène pulmonaire et arrivent aux mêmes résultats ; dans un travail plus récent, ces deux auteurs de Genève rapportent l'observation d'une septicémie à staphylocoques due à une endocardite végétante à staphylocoques et trouvent dans la circulation du staphylocoque, du Pfeiffer et du bacille de Koch ; le bacille de Koch est pathogène pour le cobaye auquel il détermine une tuberculose folliculaire typique. Le malade meurt et à l'autopsie les auteurs ne trouvent aucune trace de tuberculose. Cette absence de lésion tuberculeuse est très intéressante, car dans tous ces cas les bacilles de Koch isolés étaient pathogènes pour l'animal.

On a cru au début que c'était l'œuf ajouté au milieu de culture qui pouvait apporter ces bacilles, mais on admet maintenant qu'il s'agit vraiment de bacilles de Koch. Cette infection curieuse sans lésion spécifique correspond à une *affection de sortie*, elle n'apparaît qu'à l'occasion d'une autre infection.

Maladie de sortie, le mot est discuté par Mach, car il semblerait supposer que le microbe est libéré ; aussi admet-il comme définition le mot de *bacillémie tuberculeuse muette seconde*. L'adjectif « muette » rappelle la notion d'inapparence. Le fait est intéressant pour le médecin, car il explique l'éclosion, deux ou trois ans après le rhumatisme articulaire aigu, la chorée de Sydenham, etc., d'une tuberculose ganglionnaire, séreuse ou pulmonaire ; et dans certaines régions, les poussées d'infections rhumatismales sont souvent suivies d'éclosions tuberculeuses à une ou deux années de distance. Il semble que le rhumatisme anergise l'organisme et ainsi favorise la diffusion dans la circulation de bacilles tuberculeux, qui ne se développeront que plus tard.

LES INFECTIONS INAPPARENTES PAR ANOMALIES BACTÉRIENNES

L'expérimentation a permis de découvrir que le tréponème syphilitique était pendant une longue période de *syphilis expérimentale* remplacé par un virus invisible. C'est celui-ci qui contamine l'organisme dans les minutes qui suivent le contage ; c'est celui-ci qui infecte le ganglion, où le tréponème n'est pas visible et qui cependant se montre pathogène. Ces formes de virus non visibles pour une maladie nettement

spirillaire prouvent qu'une partie de la vie du virus syphilitique échappe à nos moyens d'investigation, seule l'inoculation permet d'en déceler la présence.

Et ceci m'amène à étudier l'*ultravirus tuberculeux* : lorsqu'on inocule des bacilles de Koch sous la peau du cobaye, il commence vers le dixième jour à faire une adénopathie localisée au niveau de l'aine ; après vingt jours cette adénopathie s'ouvre à la peau et donne un chancre, et si on tue l'animal à la cinquième semaine, on observe une augmentation de volume de la rate, qui est remplie de granulations tuberculeuses, ainsi que du foie et même du poumon, qui contiennent aussi des granulations tuberculeuses. Il s'est produit une véritable granulie folliculaire, c'est la tuberculose typique du cobaye.

Pendant de longues années, on s'est basé pour déceler la tuberculose sur les notions fournies par l'inoculation au cobaye. Seuls étaient tuberculeux les produits qui déterminaient sur le cobaye une tuberculose folliculaire ; de cette façon on a méconnu la nature tuberculeuse de certaines maladies : c'est qu'il existe un ultravirus tuberculeux.

J'en ai eu notion en 1909. Expérimentant sur des bacilles de Koch que je traitais par des lipases et m'appuyant sur le fait que, lorsque le bacille de Koch est injecté dans un ganglion, il perd son acido-résistance, j'avais pensé que les lipases du ganglion lui faisaient perdre son enveloppe graisseuse, le « déshabillaient » en laissant persister sa charpente. Cette partie résistante se colore à l'aide d'une technique, qui consiste à faire une réaction de Gram, après la réaction de Ziehl ; ce sont des granulations bleues assez espacées et très fines, les granulations de Much. Lorsqu'on fait agir une lipase sur le bacille de Koch, on perd la partie acido-résistante et il reste les granules ; en inoculant ces bacilles de Koch transformés, on observe que leur action pathogène est fortement réduite et c'est ainsi que j'avais espéré autrefois tirer de ces recherches un procédé de traitement de la tuberculose.

Fontès, à Rio de Janeiro, faisait en même temps que moi des expériences analogues commencées d'ailleurs avant les miennes ; il découvrait de la même façon « la tuberculocirase », mais il eut l'idée de filtrer sur bougie ces éléments pathogènes transformés ; le filtrat ne provoque pas sur le cobaye une tuberculose folliculaire, mais des lésions spéciales ganglionnaires.

Les travaux de Fontès restèrent sans écho, faute probablement de continuité, quand Calmette et Valtis reprennent des expériences du

même genre et commencent par constater que la filtration sur bougie de culture de bacilles de Koch peut, dans certaines conditions, laisser passer une substance pathogène pour l'animal : inoculée au cobaye, au lieu de déterminer une tuberculose folliculaire, elle provoque une simple tuméfaction des ganglions du cobaye ; on prélève un ganglion, trachéo-bronchique de préférence, et sur le frottis on trouve des bacilles de Koch acido-résistants. L'inoculation de ce ganglion à un deuxième cobaye fait apparaître encore la même tuméfaction des ganglions et c'est seulement au troisième ou au quatrième passage que l'on obtient les lésions classiques de la tuberculose.

Ces expériences ont été reprises par de nombreux auteurs et Arloing et Dufour, à Lyon, étudiant la pathologie du cobaye infecté par l'ultravirus, constatent que souvent l'animal ne fait qu'une cachexie lente et profonde. On a cultivé l'ultravirus sur des milieux à l'œuf et on a remarqué que cet ultravirus peut donner des bacilles acido-résistants. Sanarelli et Alessandrini mettent à l'intérieur du péritoine de cobaye des tubes de collodion remplis de bacilles tuberculeux et observent que l'ultravirus filtre à travers les parois des sacs de collodion.

Toutes ces expériences aboutissent au même résultat : *le bacille de Koch acido-résistant, donnant la tuberculose folliculaire du cobaye, ne représente qu'une partie dominante de l'infection tuberculeuse ; il existe un autre élément, un ultra-virus filtrant à travers la bougie qui provoque une infection très spéciale du cobaye.*

Quelles applications pourrons-nous tirer de ces notions ?

Les médecins depuis longtemps parlaient de tuberculose inflammatoire, de tuberculose non folliculaire. Landouzy et ses élèves, Léon Bernard, Henri Gougerot, avaient bien montré que certaines tuberculoses sur l'homme ne s'accompagnaient pas de granulations tuberculeuses, mais de manifestations simplement infectieuses diffuses. Chauffard, en inoculant le liquide des pleurésies primitives au cobaye, avait pu incontestablement mettre en évidence la présence du bacille tuberculeux.

Mais dans des travaux modernes, Paisseau et Oumansky, Debré et Bonnet, Sergent et Benda ont repris ce problème enrichi par la notion de l'ultravirus ; ils injectent au cobaye des sérosités articulaires de rhumatisme subaigu, de rhumatisme chronique, du sang de tuberculeux, du liquide de kyste du corps thyroïde, d'hydrocèle (Paisseau), du lait de femme tuberculeuse, du liquide pleural (Nasta), un liquide

d'ascite dans une cirrhose atrophique (SERGENT et PRIBOIANO) et dans ces cas l'animal présente une tuberculose du type CALMETTE-VALTIS c'est-à-dire une tuberculose non folliculaire, due non pas au bacille de Koch virulent, mais à un ultra-virus.

Ainsi, si nous nous sommes appuyés pour éliminer la tuberculose sur l'absence de chancre du cobaye, l'absence de réactions folliculaires, nous nous sommes appuyés sur des arguments insuffisants : il faut que le cobaye soit maintenu longtemps en observation, qu'il soit pesé pour suivre son amaigrissement, qu'il présente des cuti-réactions négatives ; quand on le sacrifie, il faut étudier non pas seulement la rate et le foie, mais les ganglions et surtout les ganglions trachéo-bronchiques, en faire des frottis, les réinoculer à d'autres animaux, et c'est seulement ainsi que l'on arrivera à déceler la présence de l'ultra-virus tuberculeux.

A l'avenir, la notion des ultra-virus va étendre considérablement le terrain de la tuberculose. A côté de la bacillémie tuberculeuse latente, infection inapparente associée, s'affirme l'existence d'une tuberculose à ultra-virus, maladie inaperçue par anomalie bactérienne.

Ainsi la tuberculose inflammatoire reprend une nouvelle vie et va s'étendre ainsi jusqu'à lan otion d'hérédité : pendant longtemps on a considéré le bacille de Koch comme ne se transmettant pas de la mère à l'enfant, l'hérédité de graine n'était pas admise, parce que l'on ne constatait pas chez l'enfant de lésions folliculaires, permettant d'affirmer une traversée bactérienne certaine. C'est l'opinion classique de Léon BERNARD et Robert DEBRÉ. Or, la découverte de l'ultra-virus tuberculeux nécessite la reprise du problème. Dans leurs expériences VALTIS et SAENZ arrivent à des notions bien curieuses sur l'hérédité tuberculeuse ; voici une de leurs expériences :

Une brebis pleine est inoculée avec un filtrat tuberculeux, donc avec un ultra-virus ; l'agneau qui naît dans la suite est cachectique ; on le sacrifie deux heures après la naissance et l'on constate qu'il présente des bacilles de Koch dans ses ganglions. En inoculant des cobayes, on a la preuve très nette que l'agneau est infecté ; leurs ganglions se chargent en bacilles de Koch et pendant ce temps la brebis continue une vie normale, sans présenter aucune trace de tuberculose.

On peut donc admettre qu'il puisse y avoir à côté de l'hérédité de graine de virus, d'ailleurs rare, une hérédité de graine d'ultra-virus peut-être plus fréquente et qui étend le territoire de l'hérédo tuberculose.

∴

Ce que je viens de vous dire des inapparences morbides nous montre sous quels angles différents le même phénomène se présente au médecin. Inapparence pure, parce que le terrain ne réagit pas, inapparence associée, parce qu'un agent pathogène en cache un autre, inapparence par anomalie, parce que l'agent pathogène dissimule son cycle évolutif. Et ceci pose en principe un fait, la pathologie apparente est doublée par des infections inapparentes. Inapparence, mutisme, silence, autant de mots vrais. Ces notions obligent le médecin moderne à une attention de plus en plus soutenue, pour dépister toute cette pathologie sournoise, attention nécessaire, car cette pathologie sournoise est la raison qui irradie la pathologie dans le temps et dans l'espace ; dans l'espace, bouffées épidémiques émergeant à distance après de longues périodes silencieuses : dans le temps, éclosions tardives de tuberculose postinfectieuse ou d'hérédo tuberculose.

CHAPITRE XXI

LES TRAVERSÉES BACTÉRIENNES APPARENTES : LES SEPTICÉMIES

Des traversées bactériennes apparentes, je n'étudierai que les septicémies : il existe en effet deux catégories de traversées bactériennes apparentes : les bactériémies et les septicémies.

Les bactériémies sont des traversées très rapides qui correspondent à des flambées morbides, n'ayant au point de vue clinique que peu d'intérêt.

DÉLIMITATION ET DÉFINITION

Les septicémies ont comme caractère spécial leur *durée*. Celle-ci est assurée par deux conditions :

La première est le *débit lésionnel* : une septicémie n'existe pas sans un foyer de pullulation bactérienne et l'interprétation classique qui admet que les septicémies ont comme origine une pullulation sanguine n'est pas exacte. Il faut donc une lésion, source constante d'un développement microbien, à l'origine de la septicémie.

En même temps, nous devons admettre que la septicémie n'est pas forcément due à un élément pathogène : il existe des septicémies à éléments bactériens non pathogènes et le plus bel exemple en est au point de vue clinique, l'endocardite végétante d'Osler : l'endocardite végétante d'Osler est en effet due à un petit streptocoque, non hémolytique, non pathogène, hôte normal de la bouche et du tube digestif, il intervient comme cause de septicémie, en raison de sa localisation cardiaque, qui permet sa dissémination constante pendant une très longue évolution. Par contre, le plus grand nombre de septicémies proviennent d'éléments pathogènes et en particulier les septicémies à streptocoques hémolytiques et les septicémies puerpérales.

Ce développement en circulation d'éléments bactériens demande une deuxième condition indispensable : *possibilité de réceptivité du terrain*, c'est-à-dire une inhibition des défenses. Dans ces conditions, l'élément bactérien sort de son « nid », se généralise, et l'organisme intervient alors pour assurer le rejet de l'élément microbien.

Il est difficile de définir la septicémie et dans le rapport du Congrès de médecine de Paris de 1927, Gastinel et Reilly ont montré combien les différentes définitions du mot septicémie correspondaient à des conceptions diverses ; mais l'on peut avec ces auteurs admettre la définition suivante :

« On appelle septicémie toute infection générale conditionnée par la présence constante ou passagère dans le sang, de bactéries pathogènes et de leurs poisons. Issue de foyers septicémiques, appréciables ou non, elle engendre des signes généraux graves tenant à la multiplication des microbes dans les organes, à l'action de leurs toxines, enfin aux effets nocifs des produits de désintégration cellulaire, tous symptômes laissant au deuxième plan le foyer infectieux initial. »

CONCEPTION CLASSIQUE

Cette définition étant fixée, voyons comment on peut concevoir la défense d'un organisme contre une infection sanguine. Les conceptions classiques font intervenir deux facteurs de défense : leucocytes, d'une part, et les humeurs, sérum et plasma, d'autre part. Les leucocytes agissent par phagocytose, englobent l'élément pathogène, le détruisent, le digèrent et dans cette destruction il y a donc un acte antimicrobien. Les humeurs, le sérum et le plasma subissent, dans l'évolution de la maladie infectieuse, une adaptation ou une différenciation qui a pour but la création d'anticorps, immunisines, d'agglutinines ou de bactériolysines, qui ont pour but la destruction de l'élément microbien.

Dans la conception classique, telle qu'elle découle des travaux de l'école pasteurienne ou des découvertes modernes, la maladie infectieuse septicémique se termine par la destruction de l'élément pathogène ; je vais tenter de vous montrer que cette opinion classique est fausse, que la maladie infectieuse septicémique ne se termine pas par la destruction de l'élément pathogène, mais par son expulsion.

Dans quel état se trouvent les bactéries dans le sang circulant ?

L'ÉTAT DES BACTÉRIES DANS LE SANG CIRCULANT

La septicémie se traduisant par la diffusion bactérienne, cherchons la densité bactérienne d'une septicémie.

Ces recherches sont très délicates à faire, car une culture ou une hémoculture peuvent être également positives pour une bactérie ou pour un nombre considérable d'éléments bactériens. Vous avez ensemencé 10 ou 20 cmc. de sang, vous ne pouvez donc pas savoir exactement combien de microbes existent en circulation. Mais si on dilue un centimètre cube de sang septique, dans une certaine quantité de bouillon, et si on ensemence cette dilution par doses égales dans des flacons de volume égal, on constate qu'il arrive un moment où certains flacons ne cultivent pas : alors on est en droit de supposer que les autres tubes, qui cultivent, contiennent au moins une bacterie, ce minimum permet de calculer le nombre d'unités bactériennes par cmc. Cette technique de numération par dilution et culture demande beaucoup d'attention.

Cette posologie septicémique a été faite par de nombreux auteurs. Pendant la guerre, M. Bloch et Hébert, étudiant des fièvres typhoïdes de Verdun, font des analyses assez nombreuses et arrivent à numérer 1 à 5 bactéries par cmc., ce qui paraît assez étonnant d'ailleurs, car si on compte une bactérie par cmc. et mille cmc. par litre, cela fait 4.000 bactéries en circulation dans la fièvre typhoïde, ce qui ne représente pas un millième de goutte de culture de bacille d'Eberth.

Boez, en 1924, étudie des septicémies mortelles à streptocoques et arrive à compter de 23 à 25 colonies par cmc.

Avec mon collaborateur Cattan, nous avons, suivant les cas, dans la fièvre typhoïde, numéré de 6 à 26 microbes par cmc. Nous pouvons donc conclure que dans les septicémies les éléments bactériens ne sont pas dans la circulation en très grande quantité, que ce sont surtout des microbes de traversée.

Ces bactéries de passage vont sortir en quantités considérables par les émonctoires et cependant la densité bactérienne du sang est toujours la même ; il faut donc admettre qu'elle est assurée par les lésions premières, les lésions localisées de pullulation des bactéries.

LE MODE RÉACTIONNEL DU SÉRUM

Voyons comment va se comporter l'organisme dans son mode de défense ? La méthode la plus simple consiste à étudier les propriétés que possède le sérum contre les bactéries. Il existe au cours des septicémies une réaction d'agglutinines et c'est cette réaction des agglutinines qui sert à faire le séro-diagnostic typhique de WIDAL : on prend vingt, cinquante, cent gouttes de culture que l'on met en présence d'une goutte de sérum ; entre lames et lamelles, on observe l'agglutination des éléments microbiens au bout d'un temps plus ou moins long : après 3 heures, les microbes sont agglomérés, mais ils ne sont pas détruits : l'agglutination est la traduction d'un phénomène de défense au cours des infections. Mais ce n'est pas une réaction d'immunité : il n'y a pas de rapport entre le taux agglutinatif et la gravité d une fièvre typhoïde. Il n'y a pas de proportionnalité entre cette réaction et l'évolution de la courbe fébrile.

Je me suis demandé, avec CATTAN, si l'étude de la réaction antibactérienne du sérum pouvait nous renseigner sur les défenses organiques. Nous avons repris des expériences classiques qui consistent à mettre en présence des bacilles d'Eberth et du sérum normal, vacciné ou typhique : on est surpris de trouver que le sérum est bactéricide en 4 heures d'étuve à des concentrations de 100 000 bacilles par cmc. : logiquement le sérum normal est doué d'un pouvoir bactéricide beaucoup plus élevé que jamais aucune septicémie n'a présenté de concentration bactérienne.

Le sérum de typhiques convalescents a un taux bactéricide à peu près semblable ou un peu plus élevé et il n'y a pas de grandes différences entre les sujets immuns et les sujets non immuns.

Il n'y a donc pas de proportions constantes et régulières entre le phénomène de réceptivité ou d'immunité avec le taux bactéricide du sérum.

Prenons d'autres expériences, la recherche des immunisines : prélevons le sérum d'un homme atteint d'un ictere à rechutes de MATHIEU-WEIL, dû au *Spir. ict. hemorragiæ*, après le 12[e] jour, mettons-le en présence de spirochètes venant du foie d'un cobaye infecté par le même spirochète et laissons-les en contact une demi-heure à une heure ; après une heure, le sérum a entièrement détruit les élé-

ments microbiens, l'inoculation au cobaye restera négative. On conclut de cette expérience : le sérum du sujet atteint de spirochétose contient une immunisine. Or, au douzième jour, le malade n'est pas immun et il présente encore en circulation des éléments vivants, donc nous pouvons conclure que les recherches faites sur le pouvoir bactéricide du sérum ne signifient rien, quant à la vitalité de l'organisme microbien, et qu'il ne faut pas croire que destruction *in vitro* des éléments pathogènes avec le sérum signifie simplement destruction dans l'organisme.

Pourquoi cette différence ? Pour compléter ces expériences, nous avons étudié alors l'action du plasma. Celui-ci est beaucoup moins bactéricide que le sérum : maintenant au lieu de mettre nos bactéries en présence de plasma, mettons-les en présence de sang total avec globules blancs, globules rouges, fibrine et plasma : logiquement nous devrions augmenter le pouvoir bactéricide puisque nous avons ajouté des éléments de défense : c'est l'inverse qui se produit : le sang total ne détruit pas à la densité de 6 bactéries par cmc. Et nous arrivons, avec Cattan, à cette notion, que ce qui protège la bactérie dans les septicémies, ce sont les éléments figurés du sang.

LA BACTÉRIOPEXIE CIRCULANTE

A l'aide de ces notions, nous pouvons étudier comment se fait la traversée circulante. Dans le torrent circulant, nous rencontrons comme éléments importants : le capillaire avec son endothélium, des globules rouges, des globules blancs entraînés dans le courant sanguin et le long des parois un tapissement de leucocytes qui migrent à une vitesse différente de celle du courant.

Dans ce torrent, il est difficile de concevoir des phénomènes actifs leucocytaires. Le leucocyte circulant n'a pas les mêmes propriétés que le leucocyte fixé, et les expériences de Metchnikoff ne sont que difficilement applicables à l'étude des septicémies. Les bactéries en circulation tendent à se fixer sur les plaquettes : l'expérience de fixation sur les plaquettes a été rapportée par Delbrez et Govaerts, puis par Govaerts, qui ont montré très nettement que l'on pouvait obtenir une activation des bactéries sur les plaquettes par le sérum, qui disparaît si le sérum est chauffé ; mais Roskam, Delcourt-

BERNARD ont discuté ces expériences et ROSKAM montre que, lorsqu'on met en présence des plaquettes et des bactéries un sérum antiplaquette, l'agglutination des bactéries se produit encore, de même lorsqu'on injecte à des animaux de la peptone dans l'expérience de DELCOURT-BERNARD pour empêcher l'accolement aux plaquettes, on observe quand même l'agglutination des bactéries. Donc, si les plaquettes jouent un rôle dans l'agglutination des bactéries de traversée, ce rôle n'est en somme qu'accessoire et secondaire.

Je crois que le rôle important revient aux leucocytes. En voici les preuves : PEYTON ROUS et JONES mettent des leucocytes en présence de bactéries, la phagocytose se produit et protège les bactéries contre l'action d'un sérum toxique ou destructeur de ces bactéries ; l'ensemencement ultérieur montre que les microbes ont conservé leur vitalité à l'intérieur du leucocyte.

On peut faire de même l'expérience avec des globules rouges que l'on met en présence de polynucléaires : il se fait une phagocytose, on recueille les polynucléaires et on les dépose dans un sérum hémolytique : les globules rouges phagocytés ne sont pas hémolysés et quand on ressort les globules blancs, ils sont encore porteurs de leurs globules rouges : donc la phagocytose dans ces cas est un facteur non de défense, mais de protection. C'est l'origine de nos recherches avec CATTAN.

Au cours d'une septicémie ou d'une fièvre typhoïde, nous recueillons 2 cmc. de sang dans une solution anticoagulante, oxalatée ; une centrifugation sépare le plasma et les globules rouges ; les globules rouges se déposent au fond du tube, les globules blancs s'étalent en tapis blanchâtre au-dessus des globules rouges ; nous recueillons à la pipette ce tapis leucocytaire et nous l'ensemençons. C'est, dans ce tapis leucocytaire, que se cultivent les bactéries. Nous avons appelé cette épreuve la *micro-leucocyto-culture*, c'est-à-dire la culture de l'élément microbien à l'intérieur du leucocyte.

Nous avons obtenu des résultats positifs dans 80 cas à savoir :

25 typhoïdes, 5 paratyphoïdes A, 6 paratyphoïdes B ;
3 colibacillémies ;
1 septicémie à bacille interm. entre le proteus et le coli : classe des coli putrides ;
1 pneumonies, 1 endocardite à pneumocoques, 1 méningite à pneumocoques ;
14 endocardites à streptocoques, 3 érysipèles, 1 infection puerpérale ;
1 thrombo-phlébite des sinus, 2 scarlatines ;
1 septicémies à staphylocoques ;
1 septicémie à entérocoques à localisation phlébitique prédominante ;

1 septicémie à pneumobacilles de Friedlander ;
1 septicémie à tétragènes ;
1 purpura à diplococcus crassus ;
1 méningococcémie ;
1 ictère grave à perfringens ;
2 rhumatismes blennorragiques ;
1 septicémie à B. de Yersin (peste septicémique).

Or, ces micro-leucocyto-cultures se font avec 2 cmc. de sang et elles sont aussi souvent positives que les hémocultures avec 20 cmc. de sang : elles nous ont donné des résultats beaucoup plus précis pour les cultures anaérobies et, dans certaines circonstances, elles ont été positives, quand l'hémoculture avait été négative. Cette méthode supprime en effet l'influence nocive du plasma et du sérum et nous avons dans nos leucocytes des éléments bactériens en pleine vitalité.

Ces expériences trouvent d'ailleurs des confirmations dans les recherches modernes : ainsi Ch. Nicolle constate que dans le typhus, lorsqu'on recueille du sang en milieu oxalaté, le plasma est virulent pour le singe, tandis que si, au contraire on recueille le sérum, il n'est pas pathogène, donc les microbes sont dans la partie non sérique du milieu et probablement dans les leucocytes.

Paul Govaerts, dans un très intéressant travail sur les septicémies chirurgicales, soulève ce problème du transport de microbes intraleucocytaires pour expliquer les septicémies secondaires. « Chez le chien, après l'injection de staphylocoques, la phagocytose est intense et rapide ; en même temps, les leucocytes disparaissent du sang circulant pour y pénétrer à nouveau environ une demi-heure plus tard. Or, ce moment du retour des leucocytes est toujours accompagné d'un crochet ascendant dans la courbe de l'infection sanguine, à ce moment décroissante. » Paul Govaerts a décelé au moment de cette poussée septicémique la présence de staphylocoques intraleucocytaires.

Les expériences de Lœwenstein, sur les cultures de bacilles de Koch, cherchent l'élément pathogène dans les leucocytes ; la culture se fait après hémolyse ; on recueille les leucocytes, on les ensemence et c'est dans ces leucocytes qu'on trouve le bacille de Koch. On aboutit donc à cette notion paradoxale, que la phagocytose, au lieu de détruire les bactéries, ne servirait qu'à les protéger.

Le fait mérite qu'on s'y arrête, et certaines expériences plus récentes de Le Guyon et Jean A. Weil (de Strasbourg), au sujet de la tuberculose, montrent tout l'intérêt qu'on peut tirer de la question. Ces

auteurs constatent qu'après injection bacillaire dans le péritoine du cobaye l'infection tuberculeuse est d'autant plus rapide comme diffusion qu'il s'est produit une plus grande phagocytose par les polynucléaires, si bien que l'on peut exagérer le développement de cette tuberculose expérimentale, en préparant l'animal par une injection intrapéritonéale de peptones provoquant l'apparition de polynucléaires. Il n'y a qu'un élément cellulaire qui empêche la diffusion du bacille de Koch, c'est le moyen mono et le macrophage.

Les expériences de Caussimon conduisent aux mêmes résultats. Ces faits confirment mes conceptions d'avant guerre sur les défenses par les diastases, le polynucléaire sécrète une protéase et le bacille de Koch, protégé par sa gaine cireuse, conserve à son intérieur son acido-résistance, il la perd par contre dans le mononucléaire et dans le macrophage, qui élaborent une lipase au lieu d'une protéase. Ce sont donc ces derniers éléments qui réalisent la défense élective contre la tuberculose.

Sur ces notions, allons-nous conclure que la phagocytose n'a aucune efficacité défensive? Ce serait absurde. Comme élément de défense, elle joue un rôle constant dans les infections locales, où l'on assiste nettement à la destruction de l'élément bactérien à l'intérieur du leucocyte vivant : mais dans les infections générales, le leucocyte entraîné par le courant semble ne pas avoir le temps d'assurer la destruction de l'élément microbien emmagasiné : il ne peut en somme réaliser qu'un acte de transport.

LA BACTÉRIOPEXIE FIXÉE

La bactérie transportée de cette façon et non détruite va se fixer : nous constatons une bactériopexie fixée dans les tissus ou dans les organes et nous voyons alors intervenir le rôle du système réticulo-endothélial.

Le S. R. E. joue un rôle important de fixation pour les bactéries : les premières expériences de Wyssokowitsch en 1894 ont montré que la cellule de Küpffer du foie fixe la bactéridie charbonneuse ; dans leurs expériences déjà citées, Gastinel et Reilly nous apprennent que la septicémie est assurée dans sa persistance par le blocage du S. R. E. et Singer a soutenu dans des travaux intéressants que le S. R. E. créait l'immunité.

Le S. R. E. va donc recevoir les bactéries circulantes et les bactéries fixées par le leucocyte ; il va les transmettre aux cellules d'exode et ce sont ces exodes qui vont établir pour les médecins la terminaison des maladies infectieuses. Donc, fixation viscérale d'abord et exode aux émonctoires ensuite.

Au niveau du foie, l'élément bactérien est arrêté et éliminé par voie biliaire d'après les expériences classiques de Forster et Kayser, de Lemierre et Abrami qui ont montré qu'il n'existait pas d'infection sanguine sans infection descendante des voies biliaires. Cette infection biliaire persiste pendant longtemps, durant toute la durée de la septicémie et même plus tard et l'on retrouve dans la vésicule biliaire, comme dans la bile, des bactéries virulentes plusieurs années après la guérison de la maladie : la bile est un siège de bactéries chez les porteurs de germes.

Mais durant cette élimination par voie hépatique, il peut arriver qu'il y ait un lieu de moindre résistance, un obstacle dans la traversée et on observe alors des hépatites, hépatites avec ictère ou ictères graves dans les formes sérieuses, du côté des voies biliaires des angiocholites et du côté de la vésicule des cholécystites et ces infections apparaîtront surtout à la fin des grandes septicémies, quand la maladie en est à la période d'expulsion maxima.

Pour les reins, mêmes fonctions : élimination constante par voie urinaire, au cours de toutes les septicémies, des bactéries circulant à l'état de pleine virulence, complications sous la forme de néphrites, et quand il existe une gêne de sortie, pyélonéphrites, cystites, épididymites. Quand le malade est guéri, il conserve dans ses voies urinaires et dans son urine des germes pathogènes virulents ; c'est un porteur urinaire de germe si souvent cause d'ensemencements de fièvre typhoïde.

Les éliminations intestinales ont aussi leur importance. Metchnikoff a fait, à ce sujet, une expérience très intéressante sur des lapins nouveau-nés avant le dixième jour : quand on ensemence par voie orale avec un vibrion cholérique un lapin nouveau-né, on lui fait contracter une entérite mortelle, tandis que si on l'ensemence ultérieurement l'inoculation reste négative. Comme l'a très bien démontré Castellani, cette infection intestinale du nouveau-né se produit sans infection de l'estomac ni du duodénum, le microbe pénètre par les tissus superficiels, passe dans la circulation, s'élimine par voie colique et c'est dans le côlon qu'il se développe. Cette élimination intestinale

ne donne pas de colite mortelle chez le lapin plus âgé, car chez celui-ci les bactéries intestinales saprophytes empêchent la pullulation du vibrion cholérique. L'élément bactérien s'élimine donc par l'intestin et c'est ce qui explique l'importance dans la fièvre typhoïde des ulcérations de la plaque de Peyer : la plaque de Peyer est bien lésée au début, mais la septicémie et les éliminations constantes par voie biliaire et intestinale entretiennent la lésion anatomique et c'est à cause de ce cycle infectieux que la plaque de Peyer, d'abord cause, devient conséquence de l'état infectieux.

Le pancréas de même, dans les expériences d'Abrami, Saint-Girons et Ch. Richet fils, se charge d'élimination bactérienne, de même la glande parotide, mais généralement les parotidites des maladies infectieuses sont des parotidites d'ensemencement ascendant et, pour cette raison, leur pronostic en est beaucoup plus grave.

La fixation bactérienne se produit dans tous les tissus et dans tous les organes. — Une des fixations les plus curieuses est la fixation endoveineuse. Au cours d'une septicémie sans localisation on observe souvent, au moment de la formation d'une phlébite, une amélioration des symptômes généraux et une défervescence thermique, comme si les bactéries circulantes se trouvaient brusquement fixées dans le caillot phlébitique. La phlébite ainsi apparue devient un élément de pronostic favorable. Le fait est en soi assez difficile à comprendre. On ne peut admettre que dans le segment veineux oblitéré se produise une « décantation » bactérienne. Peut-être la coagulation sanguine traduit-elle plutôt un processus réactionnel qui, par ailleurs, crée de façon différente la bactériopexie circulante ! Certains arguments plaident en faveur de cette manière de voir : augmentation de la leucocytose polynucléaire au début, diminution rapide au moment où se complète la phlébite. J'ai observé en même temps deux phlébites, compliquant n'est pas le mot, mais terminant des septicémies diffuses sérieuses à streptocoques dont une consécutive à une angine phlegmoneuse. Dans les deux cas, la défervescence thermique se produisit avec l'apparition de la phlébite. Certes, ce n'est pas dire que la phlébite soit constamment le témoignage d'un processus favorable ; il existe des phlébites dans certaines septicémies graves persistantes ; celles-ci ne nous intéressent pas, car elles n'apportent pas la preuve d'une bactériopexie suffisante.

Passons aux inflammations localisées. Celles-ci, comme les phlébites, ne traduisent pas toujours une fixation définitive : le tout

dépend de la charge septicémique et de la résistance organique. P. Gastinel et J. Reilly, dans leur remarquable rapport, montrent la variété et aussi la gravité fréquente de ces localisations qu'un excellent terme qualifie de métastatiques. Mais n'oublions pas que certaines de ces localisations mettent un terme à la septicémie, abcès périosté de la fièvre typhoïde, pleurésies suppurées à pneumocoques ou à bacille d'Eberth, abcès sous-cutané ou profond, etc. Combien de faits rentrent dans ce groupe ? Ils sont légion, tant le fait est commun. Ces abcès terminaux ont souvent un caractère curieux, ils ont une symptomatologie froide, atoxique comme la qualifie le professeur P. Delbet. Et cependant leurs bactéries sont virulentes ; j'ai observé, par exemple, avec Floband, une série d'abcès multiples à la fin d'une rubéole anormale. Rien dans leur évolution ne les signalait comme très virulents et cependant le streptocoque que j'ai conservé longtemps se montrait pour la souris beaucoup plus virulent que les streptocoques que j'isolais à cette époque des infections graves des plaies de guerre. Il faut admettre avec le Pr Delbet que l'organisme s'est en partie vacciné contre cette infection, et qu'il devient en quelque sorte indifférent. Mais il est une autre façon peut-être d'expliquer le phénomène : la phlegmasie locale traduit le conflit organisme-bactérie ; dans la circonstance il n'y a pas conflit et je me demande, si on ne pourrait admettre que ces abcès sont formés du dépôt simultané des polynucléaires chargés de leurs bactéries, en somme que l'abcès est un amas de leucocytes en charge bactérienne, déposé là sans inflammation locale. Cette hypothèse montre que l'abcès pyohémique des anciens auteurs n'est en tout cas pas invraisemblable et que nos recherches sur la bactériopexie leucocytaire permettent d'en envisager la possibilité.

L'abcès provoqué à la térébenthine trouve-t-il dans ces constatations une indication explicative ? On sait que les avis sont divisés. Certains lui sont fidèles et le considèrent comme un procédé de fixation, d'autres le discutent et concluent que sa production seule témoigne de la curabilité de la septicémie. Ce serait plus une épreuve de pronostic que de traitement. On a nié qu'il fixait véritablement les bactéries, le pus en étant généralement nécrotique et aseptique, sans songer à l'action antiseptique de la térébenthine. Je ne comprends pas cette discussion. L'abcès térébenthiné est bien un abcès nécrotique ; il ne devient suppuré que si la bactériopexie circulante est active, et alors il appelle les leucocytes et leur charge bactérienne. Ce n'est pas l'essence de

térébenthine qui fixe, c'est la suppuration qu'elle engendre par la suite. Faites suppurer par un cautère, par une escarre comme celle que produit trop large et trop décollante l'injection sous-cutanée de sérum glycosé adrénaliné, le processus reste le même.

Ce retour vers une médecine ancestrale, où la doctrine des exutoires se trouve remise au jour, ne sera pas sans surprendre ceux pour qui le conflit leucocyto-bactérien se résume dans une lutte où le microbe appelle le leucocyte, le leucocyte l'absorbe et le détruit, pour mourir ensuite, et pour qui le pus n'est qu'un champ de bataille. Ce n'est pas exact ; dans le pus, la bactérie reste vivante et le leucocyte reste vivant. Depuis longtemps, j'ai apporté les preuves de la vitalité réelle du leucocyte des suppurations. J'ai montré avec le Pr Pierre Delbet que, ce qui peut provoquer la mort du leucocyte, c'est moins l'infection que la stagnation. Un pus qui coule est formé de leucocytes vivants. Sur le champ de bataille de ce combat purement imaginaire, les deux combattants sont en parfaite santé et de même que les bactéries paraissent y exalter leur virulence, de même j'ai montré que les leucocytes y possèdent une vitalité pseudopodique vraiment extraordinaire. Je ne nie pas la phagocytose, elle existe : c'est un processus de défense pour les infections discrètes, mais il ne suffit pas, il est entièrement débordé dans les faits sur l'importance desquels je veux insister aujourd'hui.

La guérison dans les septicémies apparaît donc sous une forme toute différente de celle que pouvait nous apporter l'explication pasteurienne : si nous trouvons, durant la guérison des maladies infectieuses, des bactéries virulentes dans les urines, dans les matières fécales et dans la bile, et que les complications de sortie soient une manifestation de convalescence, c'est donc que la maladie infectieuse se termine par une expulsion et non pas par une destruction bactérienne ; le fait s'observe même pour la pneumonie où, après la défervescence, les crachats contiennent des pneumocoques virulents. Donc la guérison est le résultat d'un ensemble de processus où interviennent la fixation, accessoirement la destruction et surtout, d'une façon dominante, l'expulsion.

Le rôle des anticorps dans la guérison des maladies infectieuses est des plus limités parce que dans les conditions de traversée les éléments bactériens se trouvent généralement à l'abri de la défense humorale et c'est pourquoi si le rôle des anticorps peut intervenir

dans l'immunité, il devient au contraire discutable dans le processus de guérison.

LES EMPÊCHEMENTS

L'importance du caractère réactionnel au cours d'une septicémie dépend de la fièvre, de la leucocytose, de l'état des viscères qui doivent être capables d'éliminer les bactéries ; il faut aussi une réaction violente, indispensable, mais surtout des viscères indemnes, si bien que la gravité de la maladie est souvent la conséquence des anergies viscérales, c'est-à-dire des absences de réaction des organes

Le phénomène de bactériopexie circulante et fixée subit des influences variables.

Bactérie d'abord, sa virulence spécifique domine ; j'ai montré, pendant la guerre, l'influence leucocytolytique qu'exerçaient les anaérobies des plaies. Les anaérobies ne sont pas seuls ; certaines souches bactériennes échappent à la bactériopexie par leur toxicité ou par leur multiplication rapide.

Leucocytes ensuite, je crois en effet à un dynamisme leucocytaire individuel, malgré que, depuis de nombreuses années, je n'aie jamais pu en mettre sur pied une technique solide d'évaluation. Mais c'est une notion de clinique courante que les différences réactionnelles considérables entre des individus différents ou chez le même individu à des époques différentes. Surmenage, fatigues, circonstances morales certes peuvent agir sur le dynamisme viscéral, mais comme le premier acte de la lutte qui est leucocytaire se montre déficient, comment ne pas admettre qu'il existe une entrave au dynamisme leucocytaire. Je crois que la vie musculaire, le sport d'entraînement constituent une raison importante de cette déficience. Depuis plusieurs années, j'ai observé plusieurs champions de sports ; en face d'une maladie infectieuse diffuse, ils m'ont toujours paru moins résistants que les autres. Ils font des septicémies diffuses sans localisation, souvent graves, comme si leur protection leucocytaire était paralysée. Hypothèse certes, mais assez vraisemblable pour expliquer un phénomène fréquent, que tous constatent avec surprise sans pouvoir en apporter l'explication, tant est ancrée cette idée qu'un organisme en pleine musculature est assuré d'une résistance plus rigoureuse.

Ensuite viennent les dynamismes viscéraux. D'abord l'intégrité des

émonctoires. Les septicémies sont toujours plus graves chez les malades atteints de néphrites chroniques, encore plus graves à mon avis chez les cirrhotiques. Le coefficient de curabilité, si je puis m'exprimer ainsi, est abaissé. Gravité de la pneumonie, gravité de l'érysipèle, de la fièvre typhoïde, etc. Certes le processus est complexe, rôle dynamique général, rôle de fixation et d'élimination, et quand j'ai employé, avec P. BRODIN, le terme d'anergie hépatique, c'était pour ne pas en détailler la complexité. Dans ce sujet qui nous occupe, c'est moins l'action dynamogénique du foie qui nous intéresse que son rôle d'émonctoire. J'ai, dans mon service, souvent montré que tant vaut le foie, tant vaut la défense septicémique. Si on pouvait établir le bilan fonctionnel hépatique avant la septicémie, on aurait certainement un test pronostique d'une précieuse valeur. Mais on peut juger de la consistance de l'organe, de l'intensité de l'ictère et malgré que les règles trop précises d'Alice BERNHEIM au sujet de la valeur diagnostique de l'*icterus index* dans la pneumonie ne soient pas toujours exactes, il en découle une notion clinique depuis longtemps admise : l'ictère dans la pneumonie est un signe de gravité d'autant plus certaine qu'il est plus précoce.

Voilà donc des empêchements qui, de façon différente, maintiennent la permanence septicémique. Ils nous montrent en somme la précieuse collaboration des tissus et des organes contre le parasitisme sanguin.

LES RÉACTIONS

Nous classons les septicémies en deux groupes :

Les *septicémies non réactogènes* et les *septicémies réactogènes.*

Les *septicémies non réactogènes* sont des septicémies dont l'élément bactérien n'est pas toxique et dont le type le plus démonstratif est donné par l'endocardite à forme lente d'Osler : dans cette maladie, l'élément bactérien est très peu toxique, la température oscille, les malades continuent à manger, à conserver un bon état général, ne présentent de l'albumine que par instants, et continuent leur vie normale pendant des mois, sans que l'état général se ressente de l'infection. Mais cette septicémie reste grave, parce que le foyer cardiaque permet un ensemencement constant du sang et qu'elle finit à la longue par fatiguer les émonctoires.

Quant aux *septicémies réactogènes*, elles peuvent être aérobiques ou

anaérobiques. Ces dernières ont une propriété spéciale sur laquelle j'ai insisté pendant la guerre en étudiant les réactions leucocytaires dans la gangrène gazeuse, c'est que les sécrétions toxiques des éléments bactériens peuvent, dans les tissus où ils sont au voisinage des cellules sanguines, les détruire ; des hémolysines et des leucocytolysines interviennent, permettant ainsi à l'élément pathogène d'avoir une pullulation rapide. Hors ce cas particulier, en général, ce qui constitue la gravité ou la bénignité d'une septicémie, c'est le rapport qu'il y a entre la défense du terrain et la virulence de l'élément pathogène.

LES MOYENS DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic est très difficile, car on peut hésiter entre deux syndromes : un syndrome fébrile traduisant l'existence d'un foyer suppuré qui ne diffuse pas, et un syndrome fébrile traduisant l'existence d'un foyer infectieux qui diffuse. Nous n'avons qu'une preuve de la diffusion, c'est l'atteinte de l'état général, l'accélération du pouls, les oscillations de la température et les hémocultures.

L'*hémoculture* seule permet d'affirmer le passage de l'élément bactérien en circulation ; bien entendu on peut y adjoindre la *micro-leucocyto-culture*, mais je crois qu'elle est surtout intéressante par les enseignements qu'elle apporte plutôt que par son intérêt pratique. On peut rechercher, comme preuves de traversée, les *agglutinines*, les *immunisines*, ou encore faire des *intra-dermo-réactions*, qui prouvent l'imprégnation infectieuse. Les intra-dermo-réactions comprendront des réactions d'immunité, la réaction de Schick dans la diphtérie, des réactions d'allergie, la tuberculine dans la tuberculose, et enfin les réactions endotoxiques, qui peuvent aider à faire le diagnostic de l'élément pathogène.

LES ABUS DES NOTIONS DE SEPTICÉMIES

En passant, je voudrais, à l'occasion des traversées septicémiques, lutter contre une tendance moderne qui consiste à supposer que tous les microbes, qui se trouvent quelque part dans l'organisme et qui apparaissent dans une autre région, empruntent pour ce passage la circulation sanguine : c'est le fait pour le colibacille, microbe à la mode. On se figure que le colibacille traverse la circulation avec la plus grande

facilite, mais lorsqu'on étudie les documents de Lemierre, de Gastinel et Reilly et de Lavergne, on est étonné du petit territoire de la colibacillemie. C'est une complication possible dans certaines grandes infections, mais dans les conditions nombreuses où on la fait intervenir, elle est exceptionnelle et l'infection des voies urinaires, qu'on a rattachée à une infection du tube digestif, semble surtout due à une pullulation locale de l'élément jusqu'alors latent surtout chez la femme. Cette infection latente peut se réveiller à l'occasion des conditions chimiques de l urine des constipés, mais il ne faut pas croire que parce qu'un sujet est constipé, ses colibacilles vont quitter l'intestin, passer dans la circulation sanguine sans que personne ne s'en aperçoive. Il faut d'ailleurs réagir contre cette opinion que le colibacille est un élément pathogène dans le tube digestif; il est au contraire utile à la vie, en empêchant dans l'intestin la germination du bacille typhique, de la bactérie charbonneuse et d'autres éléments microbiens (Sanarelli) : il y a d'autant plus de colibacilles dans l'intestin que le sujet est plus normal, et la meilleure preuve en est la fièvre typhoïde durant laquelle les matières contiennent très peu de colibacilles, ceux-ci n'apparaissant surtout qu'au moment de la convalescence.

Traversées toxiniques. Il existe aussi des traversées toxiques et le microbe peut rester localisé et la toxine se diffuser : lorsque la toxine se diffuse toute seule, elle semble ne pas avoir les mêmes voies de traversée que les bactéries. Elle circule surtout sur les voies et les centres nerveux et c'est le fait pour la toxine tétanique et la toxine diphtérique.

L'ORIENTATION THÉRAPEUTIQUE

Un premier résultat thérapeutique serait d'obtenir, au cours des septicémies, une désinfection sanguine : cette désinfection peut être obtenue de façon différente, soit par la chimiothérapie, soit par la sérothérapie.

La *chimiothérapie* aurait de très grands avantages, si nous n'avions pas en circulation le couple curieux leucocyte-bactérie : si nous voulons détruire toutes les bactéries circulantes, il faut employer un antiseptique fort et détruire les leucocytes ; or, tous les antiseptiques ont des propriétés cytolytiques égales ou supérieures aux propriétés bactério-

lytiques, si bien que lorsque l'on met des antiseptiques en circulation, on ne réalise que la diminution du mode de résistance beaucoup plus que l'augmentation de la désinfection ; et comme ces antiseptiques sont des substances toxiques à élimination vers les émonctoires, leur élimination paralyse l'élimination bactérienne.

Reste l'antisepsie par la *sérothérapie* : le sérum est incontestablement très utile, mais d'après les expériences de Peyton Rous et Jones, si la bactérie est dans le leucocyte, le sérum ne peut pas agir et il n'est pas démontré que dans la traversée, la densité d'un sérum soit à un état de concentration suffisante pour permettre une stérilisation, si bien que la sérothérapie ainsi que la vaccinothérapie des septicémies ne sont que des moyens d'action pour exciter le terrain leucocytaire ou viscéral, elles n'ont pas forcément une action spécifique. Aussi peut-on traiter des septicémies par des sérums hétérogènes ou par des vaccins hétérogènes : ce sont des processus réactogènes et non spécifiques.

Il faut exciter le système réticulo-endothélial pour favoriser la fixation de l'élément pathogène dans les cellules de Küpffer ou dans les autres cellules du S. R. E. et, dans ce but, on peut utiliser les métaux colloïdaux à petites doses, mais à doses répétées, ils peuvent encombrer le système ; nous avons donc aussi en main un procédé d'action, qui n'est peut-être pas très actif, dont nous ne pouvons pas connaître la marge d'efficacité, ni la marge de nocivité, mais qui, employé avec prudence, peut aider aux réactions de l'organisme.

Alors, surtout il faut protéger les émonctoires ; on ne doit pas laisser la maladie infectieuse dans des conditions telles qu'elle puisse compromettre le fonctionnement hépatique ou le fonctionnement rénal et on ne devra pas administrer de thérapeutique chimique trop violente pour ne pas léser les émonctoires. On peut employer l'urotropine, qui est un désinfectant biliaire et urinaire, mais il ne désinfectera qu'aux portes de sortie et mal la circulation ; il risquera de fatiguer le rein.

Vous arrivez donc à cette notion : le septicémique doit être traité avec prudence ; il faut favoriser la vie des émonctoires avec des boissons abondantes, avec des injections de sérum isotonique, avec une thérapeutique par ailleurs peu importante mais qui dans la note biologique moderne est le but du thérapeute : c'est par l'absorption de liquides que le médecin luttera le mieux contre l'encombrement bactérien.

CHAPITRE XXII

L'IMMUNITÉ ET L'ALLERGIE

L'immunité et l'allergie constituent deux modes de résistance dans l'évolution des maladies infectieuses.

Nous avons vu que la guérison d'une maladie infectieuse était la conséquence d'un processus complexe où l'élément bactérien en circulation était arrêté, transporté, ou détruit, ou éliminé par les émonctoires à l'état vivant.

L'IMMUNITÉ

L'immunité est une réaction toute différente ; dans une formule schématique on pourrait dire que l'immunité est l'habitude de la guérison : c'est l'état d'un individu qui, au contact d'un élément pathogène, virus ou ultra-virus, ne présente pas de réaction morbide due à cette pénétration.

Les différentes immunités.

Cette immunité peut être naturelle ou acquise :

D'immunités naturelles, les exemples sont nombreux : on observe des

immunités naturelles d'espèce, comme l'immunité de la poule réfractaire au charbon et au tétanos et l'immunité du cobaye refractaire aux streptocoques,

des immunités naturelles de race, par exemple, le charbon est pathogène pour les moutons de nos pays et n'est pas pathogène pour les moutons algériens, le bœuf est sensible à la tuberculose à laquelle le buffle est réfractaire.

On peut rompre ces immunités et particulièrement l'immunité de race. PASTEUR l'a montré dans cette très belle expérience de la poule

refroidie : attribuant l'absence de germination du charbon aux conditions spéciales thermiques de la poule, il a montré qu'en refroidissant les pattes de la poule par un bain d'eau glacée, on pouvait provoquer une infection charbonneuse mortelle ; de même, le cobaye n'est pas sensible aux streptocoques, mais si on lui injecte ce streptocoque par voie péritonéale, on provoque une péritonite mortelle à streptocoque. Il semblerait donc que dans certaines conditions de diminution de résistance du terrain ou d'exaltation de virulence de l'élément pathogène, l'immunité puisse être rompue.

A cette immunité naturelle, on peut opposer ***l'immunité acquise*** qui sera spontanée ou provoquée :

Immunité spontanée pour la fièvre typhoïde, pour les maladies éruptives et en particulier pour la variole et pour la scarlatine ; mais on n'observe pas d'immunité pour d'autres maladies infectieuses comme la diphtérie, le tétanos, l'érysipèle et de nombreuses infections. On peut donc conclure que l'immunité spontanée n'appartient qu'à certaines infections. La syphilis aussi confère une immunité : l'*immunité-chancre*. Lorsque l'inoculation expérimentale porte après 50 à 90 jours après l'inoculation première, l'animal ne présente plus de chancre (Gastinel). Chez l'homme, les époques sont plus courtes et c'est après 27 et 30 jours que la nouvelle inoculation syphilitique reste négative : mais on peut observer des possibilités de réinfection syphilitique chez des sujets, qui, ayant subi des traitements énergiques, perdent en quelque sorte leur immunité, parce qu'ils ont aussi perdu leur maladie.

Il existe aussi des *immunités provoquées*. Le médecin devra les rechercher et dans ce but il aura recours aux vaccinations. La vaccination consiste à injecter à un organisme réceptif un vaccin dérivé de l'élément microbien : ou bien des souches atténuées par vieillissement et je vous rappelle la grande découverte de Pasteur qui a signalé la première fois la propriété vaccinante des cultures vieillies de choléra des poules. On emploiera ainsi les souches atténuées du charbon et la moelle desséchée dans la rage ;

Ou bien les souches mortes par chauffage ou action antiseptique et ce seront les vaccinations par le typhique et le paratyphique A ou B ;

Ou bien des toxines atténuées dans les vaccinations diphtériques par l'anatoxine de Ramon.

Ou bien des hétéro-vaccinations, où prend place la vaccination Jennérienne, qui consiste à inoculer une maladie voisine de la va-

riole, le cowpox, et que JENNER a découvert en observant l'immunité des trayeurs à l'égard de la variole.

Ces conditions spéciales permettent d'obtenir des immunités contre une agression infectieuse : mais nous devons une notion nouvelle très intéressante aux travaux d'Edmond SERGENT sur la piroplasmose : c'est la notion de la ***prémunition.*** Dans certaines conditions, le sujet est immun, tant qu'il est en possession de bactéries résiduelles, mais le jour où il perd cette réserve vaccinale, il perd son immunité et devient de nouveau réceptif ; c'est au phénomène de la prémunition que se rattache d'après CALMETTE la vaccination par le B. C. G.

Enfin à côté de ces immunités générales, il existe des ***immunités locales*** bien étudiées par BESREDKA. Cet auteur vaccine une première fois un animal avec un vaccin charbonneux, puis une deuxième fois avec un vaccin plus virulent et peut obtenir une immunité en faisant autour de la zone inoculée et par voie intradermique des injections de sérum anti-charbonneux

Si l'injection de sérum est faite dans les vaisseaux, si l'injection de sérum porte sur tout l'organisme, il n'y a pas d'immunité.

Il a fait avec le sérum antivenimeux, avec le sérum antirabique, ou antivaccinal, des expériences montrant que l'immunité locale peut être ainsi obtenue. De même dans la syphilis, il existe une région d'immunité locale, qui est la dernière à perdre son immunité à l'inoculation quand on fait perdre artificiellement cette immunité.

Les raisons de l'immunité

Pourquoi et comment peut-on expliquer la création de cette immunité ? Nous allons essayer d'en saisir les raisons en prenant les différentes étapes de la migration des virus de façon à saisir à quel endroit exactement va se produire l'arrêt.

La traversée tégumentaire est la première zone de pénétration du virus ; il est incontestable, comme les travaux de BESREDKA sur l'immunité locale l'ont montré, qu'il existe une immunité locale, et qu'il s'agisse de traversée de la peau, pour la syphilis, qu'il s'agisse de traversée des muqueuses pour certaines infections à pénétration muqueuse, la barrière épithéliale joue un rôle important dans la protection de l'individu. C'est l'*immunité de barrière.*

Mais si l'élément pathogène passe, il va rencontrer tout d'abord les

éléments qui ont joué un rôle tellement important dans l'évolution et la guérison des septicémies : les leucocytes. Ces leucocytes phagocytent l'élément microbien, l'incorporent et cet élément microbien, à l'intérieur du leucocyte, subit une transformation lente, une véritable digestion par les ferments digestifs du leucocyte.

Le leucocyte se sert de l'élément microbien comme d'un aliment : il ne le transporte pas, mais le détruit, c'est la belle découverte de Metchnikoff qui a voulu faire jouer à cette phagocytose le rôle dominant dans les défenses d'immunité.

Cette phagocytose intraleucocytaire est certainement influencée par certaines conditions du sérum. Sous l'effet d'une immunité générale, le sérum active la phagocytose du leucocyte ; cette propriété, Wright l'a appelée l'opsonine. Pendant quelque temps, on a employé les opsonines pour des épreuves de diagnostic, on mettait des leucocytes en présence de bactéries et l'on ajoutait à ce mélange leucocytes et bactéries, soit du sérum non immun, soit du sérum immun, soit du sérum pour lequel on voulait faire le diagnostic de maladie et l'on constatait que les leucocytes en présence d'un sérum de défense acquéraient des pouvoirs phagocytaires beaucoup plus élevés qu'en présence d'un sérum indifférent, le phénomène des opsonines correspond aux stimulines de Metchnikoff.

Les difficultés techniques en ont limité l'emploi et restreint même sa vraie valeur.

Après les leucocytes, intervient dans le phénomène de défense le système réticulo-endothélial ; nous avons vu comment le S. R. E. arrêtait les corpuscules inanimés : il en est de même des bactéries dans les septicémies, il en est à plus forte raison de même dans l'immunité et pour beaucoup d'auteurs et en particulier pour Singer le S. R. E. est l'élément le plus actif dans la production de l'immunité. Les bactéries sont arrêtées, transportées, arrivent ainsi aux émonctoires et l'on pourrait admettre que, dans l'immunité, c'est l'activité anormale de cet arrêt et de cette expulsion bactérienne qui joue le rôle le plus important.

Je vous ai montré que lorsqu'on injecte des bactéries non pathogènes à un chien, la sortie de ces bactéries se produit entre une demi-heure par voie biliaire et urinaire : il semble que l'animal, ou que le sujet immun soient en quelque sorte traversé en éclair ; il faut donc une intégrité parfaite des émonctoires pour favoriser cette sortie.

Dans ce trajet, le rôle du sérum est important. Il peut posseder un pouvoir bactéricide daas certaines immunités naturelles : ainsi le sérum du rat blanc, qui est immun contre le charbon, tue à 37° en 15 minutes la bactéridie charbonneuse qu'il transforme en granules. Mais il n'est pas necessaire que le sérum ait cette propriété pour que l'animal soit immun : le sérum de bœuf et le sérum de cheval ne sont bactericides, ni pour le vibrion cholérique ni pour l'Eberth, et cependant ces deux animaux sont réfractaires aux vibrions cholériques et à l'Eberth. Donc cette propriété bactéricide n'est pas nécessaire dans l'immunité.

Il est même possible parfois de cultiver sur le sérum dilué immun des bactéries qui ne seraient pas pathogènes pour l'animal.

Pour prouver que l'immunité acquise peut être réalisée par les humeurs, PFEIFFER fait l'expérience suivante : il vaccine des cobayes contre le vibrion cholérique, en leur inoculant ensuite par voie intrapéritonéale des vibrions cholériques, il constate qu'immédiatement après l'inoculation, ces vibrions cholériques subissent une transformation granuleuse ; c'est le même phénomène que celui que nous observions dans l'immunité du rat contre la bactéridie charbonneuse. Cette transformation granuleuse par un produit d'exsudation provenant d'un animal vacciné est le *phénomène* de PFEIFFER et on a pu admettre que les humeurs d'un sujet vacciné tranformaient en granules les bactéries d inoculation.

METCHNIKOFF adapte l'expérience de PFEIFFER à sa conception de l'immunité cellulaire et montre que lorsqu'on ajoute *in vitro* à du choléra-sérum des leucocytes d'origine péritonéale et des vibrions, ils se produit une dissolution beaucoup plus rapide que si le mélange est exempt de leucocytes. Mais cette explication n'est pas applicable aux autres infections : lorsqu'on injecte du bacille d'Eberth dans le péritoine d'un cobaye vacciné contre le bacille d'Eberth, on n'observe que de l'immobilisation, que de l'agglutination des bactéries, jamais leur destruction en granules et jamais la suppression de leur vitalité. Le phénomène de PFEIFFER est donc une belle expérience, mais sa signification en reste très limitée, elle ne peut pas être généralisée à toutes les espèces bactériennes.

Les agglutinines traduisent des réactions du sérum en période d'infection qui provoquent l'agglutination de l'élément pathogène ; on les utilise pour le séro-diagnostic de WIDAL : on met en présence d'une goutte

de sérum, vingt, cinquante, cent gouttes de culture, ce séro-diagnostic au vingtième, au cinquantième, au centième est positif, quand les bactéries sont agglutinées au bout de vingt, trente minutes ou trois quarts d'heure. Mais il n'existe pas de rapport entre l'immunité et l'apparition des agglutinines, dès le huitième jour dans des fièvres typhoïdes d'une durée de 1 mois à 1 mois 1/2, l'agglutination apparaît bien avant la création de l'immunité. On pourra joindre aux agglutinines d'autres réactions analogues, comme les précipitines, qui consistent dans la réaction suivante : on filtre une culture bactérienne, on y ajoute le sérum d'un malade, il se produit un petit précipité, c'est la précipito-réaction, analogue sans bactéries à ce qu'est l'agglutination : c'est une traduction d'infection et non une traduction d'immunité.

Enfin on doit étudier le rôle des anticorps : bien entendu, on peut admettre que les bactériolysines, les agglutinines, les précipitines sont des anticorps ; mais l'expression anticorps a été réservée surtout à la propriété pour le sérum de détruire l'élément pathogène, qui pour cette raison prend le nom d'antigène.

Bordet et Gengou ont fait cette très belle expérience : après avoir injecté plusieurs fois, espacées de cinq à huit jours, au lapin, par voie péritonéale, des globules rouges humains, ils recueillent au bout d'un mois le sérum de ce lapin ; ils le mettent en présence des globules rouges du même donneur et constatent qu'au lieu de présenter, comme dans un tube témoin, une décantation nette des globules rouges, il se produit, dans le tube d'épreuve, une fonte complète des globules rouges et une teinte rose transparente de tout le tube. Il s'est formé dans le sérum de l'animal injecté une hémolysine. Cette hémolysine est un anticorps, les globules rouges un antigène.

Prenons cette hémolysine, chauffons-la à 56° et ajoutons-la aux mêmes globules rouges, il n'y a plus d'hémolyse. Mais, après les avoir lavés, ajoutons-les dans un autre tube d'épreuve à un sérum indifférent non chauffé et par lui seul non hémolytique, par exemple quelques gouttes de sérum de cobaye neuf ; immédiatement, nous observons l'hémolyse. On admet que les globules rouges ont fixé une substance hémolytique, *thermostabile*, la sensibilisatrice hémolytique, elle n'agit pas, parce qu'il lui manque une substance banale détruite par le chauffage, *thermolabile*, le complément.

Quand nous avons ajouté le sérum hétérogène non hémolytique, nous avons ajouté ce complément et l'hémolyse s'est produite.

C'est de ces expériences qu'est née la *réaction de fixation du complément* pour la syphilis : la *réaction de* BORDET-WASSERMANN. Elle se fait de la façon suivante : on prend un sérum humain supposé syphilitique, on le fait chauffer à 56° et on le met en présence d'un antigène, qui dans les premières expériences a été représenté par des extraits alcooliques de foie de nouveau-nés syphilitiques. Le sérum chauffé a perdu son complément, mais, grâce à un complément artificiel, dans la substance du sérum de cobaye, la sensibilisatrice va se fixer sur l'antigène, comme nous avons vu tout à l'heure la sensibilisatrice se fixer sur les globules rouges. On ajoute, après une heure, des globules rouges et une sensibilisatrice spécifique hémolytique contre ces globules rouges.

Si la liaison s'est établie entre sensibilisatrice, antigène et complément, il forme une chaîne fermée ; le complément est fixé par la sensibilisatrice sur l'antigène, si bien que dans la deuxième partie de l'expérience, quand nous ajoutons la sensibilisatrice hémolytique et les globules rouges, il ne se produit pas d'hémolyse ; il n'existe plus de complément libre.

L'absence d'hémolyse permet donc d'affirmer qu'il existait une sensibilisatrice antisyphilitique. C'est la *réaction positive*.

Prenons l'expérience inverse : le sérum ne contient pas de sensibilisatrice spécifique, il ne fixe pas le complément, et celui-ci, libre, va activer le deuxième couple et donner une hémolyse. C'est la *réaction négative*.

Cette réaction employée tous les jours doit être parfaitement connue des médecins qui doivent en découvrir les causes d'erreur : l'antigène doit présenter des facultés constantes et régulières en présence des sensibilisatrices, il ne doit pas être anticomplémentaire, il faut aussi un laboratoire bien outillé et des hommes compétents dans la manipulation de ces techniques.

Il existe des réactions très simplifiées, comme la *réaction* de HECHT, qui s'appuie sur cette notion que le sérum humain contient naturellement une sensibilisatrice hémolytique contre les globules rouges de mouton. Le sérum humain possède aussi le plus souvent un complément. On ne le chauffe pas, on ajoute seulement l'antigène et une heure après les globules rouges de mouton. Si le complément a été fixé dans le premier temps sur l'antigène, les globules rouges de mouton n'hémolysent pas ; mais cette technique a l'inconvénient de s'appuyer sur un taux mal défini de complément, en effet la quantité de complément d'un serum humain normal n'est pas toujours la même et les erreurs sont fréquentes.

Depuis longtemps, j'ai tenté de comprendre le phénomène de la fixation du complément. Il m'a semblé, que l'on pouvait en formuler une interprétation diastasique, dont j'ai donné l'exposé dans le livre que j'ai écrit avec Pierre Delbet sur la *Biologie de la plaie de guerre* : le complément, à mon avis, est une lipase, la sensibilisatrice une protéase spécifique, dans le genre des ferments de défense d'Abderhalden ; la sensibilisatrice se fixe sur les lipides de l'antigène et le rôle du complément est de venir rompre ce complexe et, dissociant les lipides, de permettre alors l'action de la sensibilisatrice sur les protides antigéniques ou globulaires.

Leconte de Nouy récemment vient de faire des études très curieuses sur les chauffages à 56° : le sérum chauffé à 56° perd sa disposition physique normale, les molécules augmentent de volume par hydratation, ce que nous étiquetons si simplement des noms de sensibilisatrice ou de complément, représente des aspects physiques d'une extrême complexité.

Enfin, il peut exister en circulation des antitoxines et la preuve en est donnée par la *réaction de* Schick dans la diphtérie : cette réaction de Schick se base sur des constatations, qui remontent à Ehrlich en 1863 qui avait déjà signalé que le sang de convalescent de diphtérie injecté au cobaye le protège contre la toxine diphtérique ou le bacille diphtérique. La réaction découverte par Bela Schick se produit, en injectant dans le derme des diphtériques de la toxine diphtérique. On observe une réaction absente, négative, quand il existe dans le sang plus d'un trentième d'unité antitoxique par cmc. de sérum, une réaction positive, quand il y a 1/30 d'unité antitoxique : l'unité antitoxique, étant la quantité d'antitoxine capable de protéger contre 100 doses minima mortelles et la dose minima mortelle étant la quantité de toxine tuant un cobaye de 250 gr. en 4 jours. La dose à injecter dans le derme est 1/50 de la dose minima mortelle. La réaction positive apparaît rapidement et se prolonge à 7 et 8 jours, contrairement aux fausses réactions qui sont très courtes. La réaction négative ne donne rien.

Donc, chez les sujets qui ont été infectés ou qui sont immunisés contre la diphtérie, la réaction négative prouve qu'il existe une immunité locale cutanée. Grâce à la réaction de Schick, le Pr Debré nous montre que la réceptivité diphtérique est faible dans les six premiers mois, qu'elle augmente de 6 à 12 mois, qu'à l'entrée de l'école

primaire on trouve 50 % des enfants réceptifs et qu'au sortir de l'école, il ne reste plus que 20 % de réceptifs.

Grâce à tous ces faits, nous n'aurions donc pour expliquer l'immunité qu'à choisir parmi tous ces arguments et toutes ces théories, en réalité le problème est plus complexe. Chaque théorie ne s'adapte pas avec la voisine ; elles se partagent toutes les éléments pathogènes.

Certaines réactions n'expliquent rien, car elles se retrouvent dans toutes les infections avec les mêmes caractères : la phagocytose existe dans toutes les infections, même celles où il n'est pas question d'immunité et les agglutinines, les sensibilisatrices sont des réactions d'infection, plutôt que d'immunité. On peut ainsi aboutir à quelques idées générales sur les raisons de l'immunité : on doit tout d'abord distinguer deux immunités : une *immunité de surface*, qui est la résistance aux traversées tégumentaires et une *immunité de profondeur*, réalisée par des processus différents, suivant les individus, mais aboutissant au même but, qui est la destruction ou le rejet de l'élément pathogène. L'immunité apparaît ainsi comme la *somme réactionnelle* d'un individu qui se défend victorieusement et vite, qui ne veut pas se laisser envahir : c'est la destruction de l'antigène « à moins de frais », suivant l'expression de Maurice Nicolle. C'est ce que j'avais exprimé au début de ce chapitre : l'immunité, c'est l'accoutumance à la guérison.

En somme, nous comprenons mal les raisons de cette curieuse accoutumance.

Nous n'avons pas progressé, depuis Pasteur, nous ne connaissons rien des lois et pas plus des raisons de l'immunité. Mais ce que nous savons bien, c'est qu'il existe des maladies, où les réactions sont nulles : infections à staphylocoques, streptocoques, grippes épidémiques, infections à pneumocoques, gonocoques, méningocoques, tuberculose, lèpre, paludisme et sommeil ; nous savons aussi, qu'il en est d'autres par contre où l'on observe des immunités passagères, diphtérie, tétanos, choléra et peste.

Orientation thérapeutique.

La thérapeutique doit chercher à exalter le rôle des barrières, en utilisant les vaccinations locales, exalter les actions de profondeur par l'utilisation des vaccinations générales. Pour créer un état d'immunité,

rien ne vaut la vaccination préventive antibactérienne et, principalement dans la diphtérie, la vaccination antitoxinique par l'anatoxine de RAMON.

Il faut enfin aider à la destruction des éléments pathogènes et nous avons déjà montré la difficulté de la destruction, suppléée par l'activité des émonctoires Enfin, nous aurons la sérothérapie antibactérienne et antitoxique, qui apporte entièrement formés à l'organisme les anticorps qui lui manquent. Il faut encore signaler le rôle du bactériophage de D'HÉRELLE ; le bactériophage se met en évidence dans l'expérience suivante :

Des matières fécales de sujet normal ou guéri de dysenterie sont filtrées sur bougie, le filtrat est mêlé à une culture liquide de bacilles de Shiga ; on ensemence sur gélose et les colonies de Shiga, qui se développent, se creusent de trous transparents, qui s'étendent progressivement jusqu'à ce que la culture soit complètement disparue. Ces trous transparents, cette absence de culture, « ce rien qui se développe », c'est le bactériophage de D'HÉRELLE. Cet auteur avait admis qu'il s'agissait d'un parasitisme des éléments bactériens et avait espéré que ce bactériophage jouerait en thérapeutique un rôle considérable ; en réalité il se trouve limité à certains carrefours de la pathologie et il ne peut malheureusement pas être étendu, au point d'expliquer et de créer l'immunité.

L'ALLERGIE

L'allergie est une réaction de l'organisme, découverte par Von PIRQUET, avec la vaccine de la façon suivante : lorsqu'on fait une vaccination jennérienne, on observe que du quatrième au sixième jour, l'élément éruptif se soulève en papule et vers le neuvième jour une petite aréole blanchâtre entoure l'élément, c'est la zone lymphogène. Cette vaccine guérit. Pendant qu'elle évolue, on observe un fait curieux : si on vaccine le deuxième jour, le troisième jour jusqu'au huitième jour, toutes les vaccinations rattrapent la première, et lorsque la première aura huit jours, les autres présenteront le même aspect, même si elles ne datent que de deux jours. Cette accélération de l'éruption traduit une curieuse réaction de sensibilité. Quand le sujet sera guéri, la nouvelle vaccination ne déterminera qu'une petite surélévation rouge, macule ou papule prurigineuse, qui ne présente pas d'aréole blanchâtre, qui s'efface vers le sixième jour, c'est la *fausse vaccine* : cette fausse vaccine exprime le phénomène de l'*allergie*.

L'allergie est la réaction anormale d'une deuxième inoculation qui ne reproduit pas le caractère de la première inoculation. « Peu importe l'origine du changement dans la capacité de réagir, ou la cause de la réaction modifiée : il suffit qu'il y ait changement pour qu'il y ait allergie. » (V. DE LAVERGNE.)

Cette notion de l'allergie, partie de la vaccine, a été surtout matérialisée par la cuti-réaction à la tuberculine : lorsqu'on fait une cuti-réaction à la tuberculine chez un sujet tuberculeux ou normal à partir de l'âge de 14 ans, on constate une rougeur très étendue avec tuméfaction : cette réaction localisée est une réaction d'allergie. On ne sait pas quelle a été la première inoculation, mais on constate que, si l'on inocule un enfant avant 10 ans, la réaction est toujours négative et l'on admet théoriquement qu'elle devient positive à partir de l'âge de 12 ans, en raison d'une infection constante par le virus tuberculeux. Le sujet touché, qui se défend, devient allergique, c'est-à-dire sensible en surface et l'on comprend alors cette définition de DARIER : *l'allergie, c'est la vie*, c'est-à-dire c'est le mode réactionnel de l'élément vivant. C'est ce que constatent RIST et Léon KINDBERG quand ils écrivent :

« La tuberculose n'est pas une infection primitive de l'adulte ; l'inoculation initiale date de l'enfance, et l'homme acquiert, grâce à sa tuberculisation initiale, une immunité contre les inoculations bacillaires minimes auxquelles il est sans cesse exposé ; mais subit-il une réinfection massive exogène ou endogène, peu importe, il se montre hypersensible, et la phtisie se développe. L'immunité créée par la première infection est toujours chancelante, incertaine et variable ; le plus souvent elle n'est que relative — surtout elle coexiste toujours avec un état d'hypersensibilité, c'est précisément l'état auquel Von PIRQUET a donné le nom d'allergie. »

On a beaucoup discuté de l'allergie, qui soulève comme l'a bien montré TZANCK, l'idée du souvenir : les organismes semblent garder souvenance d'une première réaction et reproduisent une deuxième fois des réactions congestives différentes : l'allergie traduit donc une *mémoire réactionnelle*.

Est-ce une réaction d'immunité ? Non ; c'est une réaction toute différente.

Comment va-t-on expliquer l'allergie ? Étudions le rôle des tissus, des leucocytes et du sérum.

Il est possible de provoquer une réaction allergique avec un antigène

inactivé par le chauffage et nous avons donc là un caractère tout à fait spécial qui prouve que la sensibilisation est locale. L'allergie exprime ainsi la réaction au complexe antigène-anticorps. Les tissus apportent l'anticorps.

Au sujet du rôle des leucocytes, on peut rappeler les belles expériences de CAUSSIMON, qui confirment celles d'Albert WEIL de Strasbourg : *in vitro*, le sérum d'un animal tuberculisé et en période allergique accentue l'agglutination et la bactériolyse des éléments bacillaires ; tandis qu'un sérum n'active pas la phagocytose des leucocytes normaux, il provoque une phagocytose très intense des éléments microbiens si les leucocytes appartiennent à un animal tuberculisé. Le sérum a donc la propriété d'exalter la phagocytose dans les cas où les leucocytes proviennent d'animaux allergisés. Mais, dans ces cas, lorsque les bacilles de Koch sont phagocytés par les leucocytes polynucléaires, la tuberculose se diffuse avec une extrême facilité, tandis que les bacilles de Koch phagocytés par des mono sont fixés et détruits. Et CAUSSIMON comme les auteurs strasbourgeois arrive à cette conclusion que j'avais formulée avec CATTAN à l'occasion des micro-leucocyto-cultures que le leucocyte polynucléaire protège le bacille de Koch contre la destruction et que la réaction allergique n'a rien d'une réaction d'immunité : c'est une réaction de surface, immédiate, imparfaite.

D'ailleurs BORDET l'avait entrevu quand il a dit que l'*allergie était une limitation locale*, mais que cette limitation locale est souvent inefficace.

Le sérum peut aussi jouer un rôle important dans l'allergie, c'est l'expérience de PRAUSNITZ et KUSTNER qui le démontre : on injecte à un sujet sain, un dixième ou deux dixièmes de cmc. de sérum provenant d'un sujet allergisé et 24 heures après dans la région, où l'on a injecté ce sérum, on fait une cuti-réaction avec un allergène, substance provoquant la réaction allergique. On obtient, 20 minutes après, une réaction positive : le sérum allergique a transporté sur le sujet non allergisé les propriétés réactionnelles de l'allergie. L'allergie est donc un phénomène complexe dans lequel participent les tissus, les cellules et le sérum.

Cette réaction spéciale explique une grande partie de la pathologie de la tuberculose : le sujet tuberculeux n'est pas immun, puisqu'il peut faire une tuberculose évolutive, mais il présente des réactions congestives anormales aux irritations locales spécifiques : on pourrait dire que

le tuberculeux ne fait jamais une maladie « en continuité », la limitation lésionnelle passagère est souvent un phénomène d'allergie. C'est un phénomène réactionnel et lorsqu'il existe une hyperergie, il affecte un caractère particulièrement congestif. On peut dès lors se demander si l'évolution des maladies infectieuses sans immunité n'est pas sillonnée de poussées phlegmasiques locales, qui sont non pas la conséquence d'une germination nouvelle, mais celle d'une réaction allergique.

Il en est de même pour les réactions allergiques à la suite d'inoculation de tuberculine à des sujets tuberculeux, de malléine à des sujets morveux. Ces substances inoffensives pour des sujets sains, sont toxiques pour les animaux infectés. Cette toxicité se traduit alors par une réaction qui se manifeste de diverses façons :

1° Réaction locale au point d'inoculation ;

2° Réaction focale au point d'infection première ;

3° Réaction générale : l'animal présente un affaiblissement organique et une élévation de température plus ou moins importante.

Robert Koch utilisa le premier la tuberculine dans des buts thérapeutiques. Les résultats ne tardèrent pas à montrer le danger de son emploi : des réactions inflammatoires très violentes se manifestaient au niveau des lésions, et hâtaient l'évolution du processus au lieu de l'enrayer. Après les résultats désastreux obtenus par Koch, la tuberculine était tombée dans l'oubli. Un vétérinaire allemand Guttmann montra que, si la tuberculine n'était pas un moyen thérapeutique, elle permettait cependant de déceler les animaux tuberculeux par les réactions spécifiques que son inoculation déclenchait chez le sujet malade.

Cette allergie peut disparaître lorsqu'il existe une atteinte de l'état général, au cours de certaines maladies infectieuses comme la rougeole durant laquelle les cuti-réactions à la tuberculine peuvent devenir négatives ; cette raison explique les tuberculoses aiguës à la suite de la rougeole, fait qui peut s'observer d'ailleurs après les scarlatines et certaines autres maladies infectieuses, comme le rhumatisme articulaire aigu.

On observe encore des anergies dans certaines maladies viscérales. J'ai décrit l'anergie hépatique, avec Paul Brodin, après avoir remarqué que les cirrhotiques et les ictériques font facilement des granulies. J'avais observé que chez ces malades pendant l'évolution des périodes graves de leur insuffisance hépatique, les cuti-réactions deviennent

négatives. Ces malades sont donc anergiques, ils ont perdu leurs réactions défensives.

Enfin, de la même façon, les maladies générales, les cachexies, les fatigues, le surmenage créent un état d'anergie.

L'allergie n'est donc pas une immunité, c'est un seuil. On peut voir se succéder les deux états de défense. Dans la vaccine, on observe allergie et immunité, dans la syphilis de même, mais dans la tuberculose, on ne constate que de l'allergie. C'est une loi générale de toute étude sur les immunités que cette variabilité entre les relations des deux processus suivant les maladies en cause.

On ne peut conclure de ce que l'on voit dans une maladie sur les relations de l'immunité et de l'allergie, à ce qui existe dans d'autres maladies.

L'allergie apparaît donc comme une *réaction de seuil*, due au contact entre un antigène et un anticorps ; cet anticorps formé par la première préparation n'est pas suffisant pour empêcher les réactions locales de contact. Il ne s'agit certes pas d'immunité, mais lorsque les allergies se répètent, on peut alors obtenir dans certains cas une véritable immunité. Dans l'immunité, le phénomène est tout différent, il y a contact entièrement neutralisateur entre un antigène et un anticorps, l'anticorps ne passe pas, il est en quelque sorte adsorbé, il ne joue plus aucun rôle pathogène.

Conclure schématiquement de l'observation d'une seule maladie à l'interprétation totale de l'allergie et de l'immunité devient impossible ; ce sont des grands phénomènes pathologiques souvent peu comparables : ce sont des modes réactionnels de l'organisme dans des conditions différentes et à l'égard d'antigènes différents.

CHAPITRE XXIII

LES TRAVERSÉES TOXIQUES : MÉTAUX LOURDS THÉRAPEUTIQUES, MERCURE, BISMUTH ET OR

Dans l'étude des traversées toxiques par le mercure, bismuth et or, métaux lourds thérapeutiques, nous retrouvons à peu près les mêmes idées directrices que celles qui nous ont orienté dans l'étude des traversées bactériennes : les substances toxiques traversent l'organisme de la même façon et provoquent des altérations dans les mêmes régions et on pourrait même dire de même nature. Mais je m'empresse d'ajouter que, si j'étudie les traversées toxiques de trois médicaments, ce n'est pas pour en discuter les prescriptions dans la pratique courante, mais seulement pour recommander de les utiliser avec prudence et circonspection, en prenant garde aux intoxications qui peuvent suivre leur emploi.

A l'occasion de ces intoxications, il nous faut signaler en passant que MILIAN, sous le nom de *biotropisme*, a tenté d'expliquer certains accidents toxiques en invoquant un deuxième facteur latéral, un facteur infectieux : ainsi au cours du traitement arsenical, certains érythèmes scarlatiniformes ne seraient que des scarlatines sorties à l'occasion du traitement médicamenteux. Dans toutes les études expérimentales, il faut tenir compte de cette notion du biotropisme, mais dans l'interprétation des accidents de l'homme on doit forcément limiter les accidents biotropiques à des faits restreints.

EXPÉRIMENTATION

Nous commencerons l'étude de ces intoxications par l'expérimentation, de façon à asseoir d'une façon précise les constatations faites sur l'homme.

Le mercure, sous forme de sels de mercure solubles et en particulier de sublimé, est très employé dans les laboratoires pour provoquer des lésions expérimentales. Lorsqu'on injecte du sublimé à un animal, cobaye, lapin ou surtout chien, on constate tout d'abord de la salivation par suite de l'élimination du mercure par la salive, puis, comme l'a constaté LE BLAYE, une stomatite expérimentale et enfin une élimination intestinale sous forme de diarrhée signalée par ALMQVIST, qui a insisté sur son importance et sur les lésions intestinales qui en résultent.

ALMQVIST constate aussi que le mercure s'élimine surtout par les *reins*. Cette élimination se produit surtout par le tube contourné et les recherches anciennes de THEOHARI, RATHERY, CHAUFFARD, MOURIQUAND et POLICARD ont établi l'importance des lésions du rein dues au mercure.

J'ai eu l'occasion d'étudier ce sujet en 1907 après des recherches de ces auteurs et j'ai constaté que l'on obtient avec une très grande facilité des lésions rénales chez l'animal :

Notre animal d'expérience fut le cobaye jeune. Nous lui avons injecté soit du sublimé à saturation dans le sérum physiologique par la voie intrapéritonéale, soit par la voie sous-cutanée des sels insolubles (huile au calomel ou huile grise) ou des sels solubles (sublimé au 1/100e ou au 1/50e). De la sorte nous avons réalisé des intoxications aiguës ou subaiguës. Pour éviter toute cause d'erreur anatomique, nous avons prélevé les parcelles d'organes durant l'agonie et les avons fixées au LINDSAY JONES, de préférence ; d'autres fois, par comparaison, la fixation fut faite aux vapeurs osmiquées ou au liquide de BOUIN.

Dans l'intoxication aiguë, comme dans l'intoxication subaiguë, c'est au niveau du tube contourné que prédominent les lésions. Cette localisation déjà constatée par les autres expérimentateurs est aussi nettement prononcée que sur les pièces provenant d'autopsies humaines. Les lésions épargnent toujours le glomérule, celui-ci porte à peine les marques d'une très légère congestion ; histologiquement, aucune modification n'est visible dans le plasmode globulaire. Par contre, les tubes contournés sont le siège d'altérations considérables, de même que les tubes droits. Dès le début de l'intoxication, les bâtonnets de HEIDENHAIN dans la portion basale de la cellule du tube s'effacent ; la cellule devient uniformément granuleuse. Après une heure d'intoxication, déjà des altérations avancées se montrent. Loin d'être très étendues, elles se présentent au contraire, en certains points, localisées. Il faut souvent parcourir de nombreux tubes sains pour trouver parmi eux un tube malade. Ce tube altéré quoique depuis un temps relativement court a déjà perdu sa structure normale, à tel point qu'il semble entièrement détruit au point de vue histologique. Il nous a semblé qu'il n'existait aucun rapport entre la durée de l'intoxication et l'intensité des lésions. Par contre, l'étendue des altérations nous paraît subordonnée à la rapidité d'absorption, plus qu'à la quantité de toxique absorbé. C'est ainsi que la voie intrapéritonéale permet d'obtenir des belles altérations précoces souvent bien plus prononcées que celles obtenues après injections sous-cutanées de même dose toxique.

En comparant les tubes malades, nous avons pu, en quelque sorte, suivre l'évolution des troubles anatomiques. Après leur transformation granuleuse, les cellules tendent à augmenter de volume : leur pôle central particulièrement granuleux devient fortement acidophile. Le plateau ectoplasmique de la bordure en brosse se trouve repoussé dans la lumière du tube urinifère. Des boules sarcodiques, déjà après une heure d'in-

toxication, se font jour à travers la bordure en brosse et semblent accompagner la tuméfaction granuleuse. A mesure que l'acidophilie de la cellule s'accuse, le noyau, jusqu'alors sans altération, est repoussé dans la zone basale et subissant un karyorexis progressif devient pykuotique. Bientôt la substance granuleuse de la cellule a rompu la barrière que lui forme la bordure en brosse et une partie s'est répandue dans la lumière du tube. Cette bordure rompue persiste à l'état de fragments ou à l'état de lignes fortement acidophiles pendant un certain temps encore. Dans un même tube on peut assister à ces différents stades de la cytolyse (RATHERY).

En dernier lieu, la lumière du tube est entièrement comblée par ces débris granuleux, cylindres épithéliaux chargés de noyaux pykuotiques.

Que reste-t-il alors du tube contourné ? Presque rien, sinon une couche granuleuse peu épaisse à délimitation centrale imprécise, et dans cette couche granuleuse s'inclinent des noyaux pykuotiques, tels des flammes de bougie inclinées sous le vent.

Après une intoxication massive, à la 3e heure, il ne reste que quelques tubes encore sains, tous les tubes malades sont déjà au dernier degré de l'altération cytolytique. Chez d'autres animaux, nous avons injecté les mêmes doses de mercure sous la forme de sublimé à 1 ‰ seulement, au lieu de pratiquer l'injection en une fois, nous l'avons fractionnée et la même dose a pu être administrée en plusieurs jours. Dans ces cas, comme d'ailleurs dans les intoxications par sels insolubles, les altérations ont été bien moins prononcées que dans les cas où les doses furent massives. C'est donc la preuve que l'intensité des lésions du tube contourné, que l'étendue même de ces lésions est en rapport plus avec une absorption rapide de doses massives, qu'avec une absorption lente des mêmes doses fractionnées.

On observe de la même façon l'altération dans d'autres organes, mais comme l'a montré KNUD MÖLLER, lorsqu'on injecte le mercure par voie veineuse, il sort surtout par le rein, dans la proportion de 80 % : c'est donc l'altération rénale qui domine dans l'intoxication mercurielle.

Mais on peut aussi observer des *altérations hépatiques* après les injections de sublimé : ce sont des dégénérescences cellulaires granuleuses, ou des homogénéisations atrophiques avec pycnose périportale, altérations précoces, même pour des doses minimes et des dégénérescences graisseuses centro-lobulaires dans les intoxications massives et brutales : il existe donc une hépatite mercurielle, comme il existe une néphrite mercurielle.

Le sublimé entraîne aussi des lésions nerveuses et LETULLE avait insisté sur une atrophie segmentaire due à des altérations de la gaine de SCHWANN. Ces altérations par le mercure sont classiques, de recherche courante, et n'ont d'intéressant que de nous préparer à l'étude des altérations du bismuth.

Le bismuth, dont l'introduction thérapeutique est due aux travaux de LEVADITI, a pris dans ces dernières années dans le traitement de la syphilis une grande importance. Lorsqu'on injecte du bismuth par voie intramusculaire, sous la forme de sels de bismuth solubles, on

en suspension huileuse, on constate que la résorption du bismuth se produit grâce à l'influence des leucocytes : les leucocytes apparaissent au niveau de la région infectée et pendant une durée d'une à quatre semaines assurent la résorption du bismuth par un processus, pense LEVADITI, de protéolyse leucocytaire : on sait en effet que les polynucléaires contiennent une protéase qui joue certainement un rôle, non pas dans la digestion des graisses de la masse injectée, mais dans la résorption des complexes protéido-bismuthiques.

Ces polynucléaires, chargés de bismuth, se mobilisent et rentrent dans la circulation. L'action de ces leucocytes est d'autant plus active dans la résorption des produits bismuthés que ces produits sont plus solubles.

Par la circulation, ils vont se fixer dans un certain nombre d'organes, reins, foie, rate, intestin, où ils déposent le bismuth absorbé. Mais ces dépôts dans les organes varient en abondance suivant la constitution physique du sel bismuthique injecté.

A ce sujet les expériences les plus démonstratives sont celles de FAVRE et PICON qui utilisent une suspension huileuse de campho-carbonate de bismuth ;

S'ils l'injectent par voie veineuse au lapin, ils le retrouvent dans les poumons ;

S'ils l'injectent par une veine mésentérique, ils le retrouvent dans le foie.

L'expérience se comprend facilement : la substance en suspension est allée se fixer dans l'organe le plus près de la source d'émission. Lorsque nous faisons des injections intramusculaires, il y a seulement transport leucocytaire ; et le leucocyte traverse plus facilement et arrive ainsi aux reins et au parenchyme hépatique.

Dans le sang, la quantité de bismuth est assez réduite : c'est ainsi que 4 heures après une injection intraveineuse de 45 mmgr. de tartrobismuthate sodique au lapin, SEI et WEISE trouvent 0,0038 mmgr. de bismuth par gramme de sang et 48 heures après une injection intramusculaire de 45 mmgr. de bismuth sous forme de bismuthotartrate bipotassique. LEONARD et SEIBERT décèlent de 0,001 à 0,003 mmgr. par gramme de sang. On retrouve donc du bismuth dans le sang et ce qui est intéressant dans ces recherches, comme je l'ai vu dans des études, que j'ai faites avec ARNAUDET et comme l'avait montré LOMHOLT, c'est que dans le sang, ce sont les leucocytes qui transportent le bismuth,

tandis que les hematies n'en contiennent pas. Ces leucocytes transportent le bismuth vers le système réticulo-endothélial, vers les cellules endothéliales et finalement vers les émonctoires.

Il se produit alors des altérations au niveau du rein et les recherches anciennes de LEVADITI, les recherches plus récentes de PASTEUR-VALLERY-RADOT, DEROT et Mlle GAUTHIER-VILLARS, ont montré qu'en injectant au lapin des sels de bismuth, on observe d'une façon très fréquente et très rapide de l'azotémie qui s'élève en raison directe de l'importance pondérale du médicament employé. Cette azotémie est l expression d'une lésion rénale, qui se traduit, avec l'intégrité du glomérule, par des altérations semblables à celles que l'on observe avec le mercure, c'est-à-dire des lésions dégénératives granuleuses portant sur le tube contourné, avec, dans les cas où les expériences sont prolongées au delà de 30 à 40 jours des possibilités de sclérose, véritables néphrites chroniques scléreuses expérimentales.

Ces faits très intéressants semblent bien prouver que le médicament injecté provoque une lésion rénale constante : cette lésion rénale traduit la présence du bismuth et nous en avons la preuve lorsque nous recherchons le bismuth dans l'urine. Dans l'urine, dix-huit heures après une injection de sel soluble ou 24 heures après une injection d'iodo-bismuthate de sel insoluble, on observe de l'élimination de bismuth, qui dure 15 à 25 jours après la dernière piqûre de doses totales d'un gramme à un gramme et demi. LEVADITI formule la loi de l'efficacité du bismuth urinaire, comme témoin de la durée de la métallo-prévention dans la syphilis expérimentale : c'est dire que la quantité de bismuth éliminée par voie urinaire permet de prévoir la façon dont l'animal va se défendre contre l'infection spécifique.

Le bismuth se fixe aussi au niveau du foie et on le retrouve de la même façon dans le parenchyme et dans la bile ; 6 heures après une injection au lapin de 9 mmgr. de bismuth, on trouve 0,7 mmgr. dans le foie pour 0,25 dans le rein, donc le foie fixe une beaucoup plus grande quantité de bismuth que le rein et on peut observer de cette façon des altérations hépatiques dégénératives de même ordre et de même siège que celles que l'on observait avec le mercure.

Enfin, il existe une élimination par le muqueuse intestinale chez le chien, une élimination par la salive et la sueur, qui prouve que bismuth et mercure sont des médicaments de même famille au point de vue expérimental.

L'or est un médicament tout différent au point de vue biologique : comme les deux autres médicaments, c'est un métal lourd, toxique, mais il est beaucoup moins précis dans son organotropisme. Les travaux sur l'or sont déjà anciens puisque les premiers, Chrestien et Niel, de Montpellier, avaient traité la tuberculose par le chlorure d'or ; plus tard parurent les travaux de Mollgaard et des Danois avec la sanochrysine et l'emploi de l'or chez les tuberculeux.

Au point de vue expérimental, dans un travail récent, A. Kallo fait une étude complète de l'action de l'or au point de vue toxique : il emploie huit espèces de produits spécialisés, fait une expérience très large de ces produits et constate que ces substances auriques ont la propriété de provoquer au niveau du rein une action nécrosante et dégénérative de l'épithélium, surtout lorsque les doses atteignent un à deux cgr. par kg ; la dose de 2 à 3 cgr. par kg. tue le cobaye en entraînant une néphrite hémorragique. Mais les doses thérapeutiques beaucoup plus faibles peuvent déterminer aussi fréquemment des dégénérescences de moindre importance avec phénomène congestif des reins.

Ces constatations expérimentales sont très intéressantes car elles nous montrent qu'en thérapeutique humaine, nous utilisons, avec l'or, un médicament en limite toxique, c'est-à-dire que les précautions ne seront jamais assez observées.

Pasteur-Vallery-Radot, Gilbrin et M[lle] Gauthier-Villars font une analyse microchimique de la localisation de l'or dans le parenchyme rénal en intoxiquant des animaux et en réduisant les coupes par le chlorure stanneux, soit à l'aide de la technique de Lombard, soit à l'aide de celle de Christeller ; on colore ainsi en noir les composés auriques à l'intérieur des cellules des tubes contournés et on constate que chez les lapins, moins de 24 heures après une injection de 0,25 de chrysalbine, il se dessine au niveau de la base des cellules des tubes contournés un liséré noirâtre. Si la dose est plus élevée et plus prolongée, les amas d'or sont beaucoup plus volumineux, ils occupent toute l'étendue de la cellule et en même temps que ces amas d'or augmentent de dimension, la cellule entre en dégénérescence et l'on observe tous les degrés de désintégration granuleuse des cellules des tubes contournés, après les chutes de bordure en brosse. La lésion est bien subordonnée à la surcharge métallique du tube contourné et en traduit l'importance.

Enfin du côté du foie, on peut observer des lésions dégénératives au voisinage de l'espace porte avec des doses de 2 cgr. par kg.

Avec C. M. LAUR, j'ai décelé dans les leucocytes circulants au cours du traitement aurique des réactions micro chimiques au chlorure stanneux, qui permettent d'affirmer une participation leucocytaire dans le transport du métal.

Donc, au point de vue expérimental, qu'il s'agisse de mercure, de bismuth, ou même d'or, ces substances traversent l'organisme transportées par les leucocytes, sont fixées par les cellules du système réticulo endothélial, puis éliminées par les émonctoires. Voilà les différences de leur traversée.

Ce sont les mêmes étapes que nous avons parcourues avec les espèces bactériennes, c'est le même processus général et rien ne ressemble plus à la traversée des corpuscules inanimés ou animés que la traversée d'une substance toxique ; c'est donc une loi de l'organisme, que cette fixation leucocytaire, ce transport et ce rejet par les émonctoires.

CLINIQUE

Voyons maintenant au point de vue clinique comment nous pouvons étudier les différentes complications de ces intoxications. Le problème est complexe, car nous nous heurtons à une des lois de la médecine : aucun individu n'est comparable à un autre, la sensibilité toxique de l'un n'existe pas pour l'autre, des substances non toxiques pendant longtemps peuvent devenir subitement toxiques sans raison : il faut certainement attribuer les accidents à la variabilité des tolérances et cette notion est aussi évidente pour le mercure que pour le bismuth.

Nous observons avec le **mercure** des lésions de caractères définis et classiques : des lésions cutanées, érythèmes étendus aux zones d'introduction du mercure, dans les frictions mercurielles ; remarquons en passant la nocivité double pour le derme et, pour les reins que nous retrouvons souvent en pathologie, les poisons dermotropes sont souvent néphrotropes et la scarlatine, cause de néphrite, se rapproche de ces poisons, en particulier du mercure. Certaines analogies rapprochent les deux processus par l'importance des lésions cutanées et des complications rénales.

Le mercure dans les grandes intoxications s'élimine par la salive : il en résulte la *stomatite mercurielle*, et je vous rappelle la stomatite d'alarme avec la congestion et le décollement du bord des gencives antéro-inférieures, la gingivite du côté où le malade se couche, ou encore la gingivite avec décollement de la dernière molaire au niveau du repli postérieur ; ces lésions se bornent à une rougeur, et à une tuméfaction de la muqueuse. Une salivation un peu anormale, à un goût métallique est constante. Si l'on ne cesse pas le traitement mercuriel, apparaît une gingivite infectieuse, la gingivite suppurative et ulcéreuse, en avant ou sur le côté, au niveau de la deuxième molaire et sur la joue. Les ulcérations recouvertes d'un produit sanieux, putride, de couleur grisâtre, se signalent sur les frottis par la présence de fuso-spirilles de Vincent, parasitisme d'accompagnement qui se retrouve d'ailleurs dans toutes les stomatites toxiques.

Lorsque la stomatite ulcéreuse se prolonge, elle devient « historique ».

J'avais ordonné, il y a quelques années, pour une malade une série d'injections d'huile grise ; par erreur, on fit à cette malade cinq injections de 1 cmc. espacées de 8 jours de l'huile grise du Codex à 40 %. Il en résulta qu'après la cinquième piqûre, la malade eut une diarrhée profuse, puis de l'albumine dans les urines, et après un décalage de 20 jours, elle présenta une stomatite. Pendant trois mois, malgré que j'eusse ouvert les deux fesses de cette malade pour enlever l'huile grise qui était restée dans ses muscles, elle fit une stomatite ulcéreuse accompagnée de nécrose étendue du maxillaire supérieur, et mourut de gangrène gazeuse du cuir chevelu.

Je n'insiste pas sur l'importance de la diarrhée au début, ni sur les anuries mercurielles, ces grandes anuries qui apparaissent 3, 4 jours après l'intoxication par le sublimé, avec une azotémie élevée et qui se terminent le plus souvent par la mort.

Quand on emploie le mercure même à doses thérapeutiques, on peut observer une néphrite toxique, de l'albuminurie, quelques œdèmes, quelquefois une azotémie assez élevée et des signes d'intoxication nerveuse qui sont constants dans toutes les intoxications mercurielles à localisation rénale. Signalons enfin un signe classique, les urines puriformes de fin de l'anurie mercurielle : ces urines contiennent de très nombreux leucocytes et l'on constate dans ces leucocytes une élimination mercurielle massive ; cette pyurie toxique est entièrement analogue à une pyurie bactérienne, ce qui prouve bien que les leuco-

cytes ne jouent pas seulement un rôle de défense contre l'infection, mais encore contre l'intoxication.

Enfin une néphrite chronique peut apparaître à la suite des longs traitements mercuriels avec apparition d'albumine, d'hypertension artérielle et de bruit de galop.

L'hépatite est au second plan dans l'intoxication par le mercure : il existe bien une hépato-néphrite avec albumine et glycosurie, signalée autrefois par FAUCONNET, mais cette glycosurie est le seul symptôme connu de l'hépatite mercurielle.

Dans toutes ces circonstances, le toxique s'élimine et se localise au niveau des organes, foie et rein, et chez l'homme, LUDWIG et ZILLNER ont constaté qu'au niveau du foie, de la paroi intestinale et des glandes salivaires, on pouvait retrouver en mercure 2 à 3 mmgr. % et au niveau des reins de 3 à 14 mmgr % : donc l'élimination du mercure est surtout une élimination rénale.

Les syndromes nerveux peuvent s'observer dans les intoxications chroniques et parmi les observations les plus récentes, GARCIN, CHRISTOPHE, BOCAGE et HÉLION signalent un cas très intéressant de syndrome cérébelleux analogue à une sclérose en plaques, chez une foraine qui tenait un tir forain et qui s'intoxiquait avec les vapeurs de fulminate de mercure ; elle fit une intoxication mercurielle assez étalée dans le temps pour ne présenter comme manifestations importantes qu'un liséré mercuriel minime et une entérite hémorragique, avec ces syndromes nerveux.

Le bismuth détermine des accidents analogues : il existe une stomatite bismuthique, comme il existe une stomatite mercurielle : elle a les mêmes caractères et, comme l'ont montré MILIAN et PERIN, dépend de trois facteurs : de la densité de bismuth injecté, de l'intervalle entre les injections et de l'état de la bouche et des dents ; comme pour le mercure s'il n'y a pas de dents, il n'y a pas de stomatite.

Dans ces cas, on observe au niveau surtout des gencives inférieures ou du côté où le malade est couché, un liséré bleuâtre qui borde la gencive au niveau de la dent, comme un liséré de BURTON, avec des phénomènes d'infection localisée. Ce liséré bleu se retrouve au niveau des joues sous la forme de tatouage ou sur le bord de la langue, c'est le liséré lingual décrit par LOCHE et ROSENFELD ; ce liséré noirâtre est dû à la présence de sulfure de bismuth au niveau de la gencive. Comme

dans l'intoxication mercurielle, on retrouve, au niveau des gencives décollées, du fuso-spirille et des lésions de stomatite à tendance ulcéreuse : le mercure et le bismuth sont les metteurs en train de la stomatite, et l'infection par le fuso-spirille constitue le continuateur des lésions ulcéreuses.

Il existe une néphrite bismuthique ayant les mêmes caractères, en plus dégradé que la néphrite mercurielle : c'est une néphrite surtout subaiguë et chronique et si on observe avec soin les anciens syphilitiques hypertraités, on voit, après de longues périodes de traitement bismuthé, apparaître de l'albumine dans les urines, puis de l'hypertension artérielle et du bruit de galop : on n'a pas affaire dans ces cas à une néphrite syphilitique, mais à une néphrite bismuthique.

Enfin le bismuth peut déterminer des *intoxications spéciales*, dont l'une des plus curieuses est l'*intoxication digestive* qui s'observe après l'emploi du sous-nitrate de bismuth. Le sous-nitrate de bismuth est employé pour le traitement des affections digestives, pour l'ulcère de l'estomac, les gastrites hyperacides. On peut observer des complications ou des accidents qui ont été décrits en particulier par Bensaude, Hillemand et Oury.

Accidents bénins : Stomatite bismuthique ayant des analogies avec la précédente, s'accompagnant de brûlures, de saveur métallique et de liséré bleuté, mais très rare ;

Céphalée bismuthique, céphalée en casque très spéciale décrite par Cain et Oury.

Mais il peut exister des *accidents graves* d'intoxication bismuthique par voie interne et en voici une observation donnée par Roe récemment :

Il s'agit d'un enfant d'un mois, avec fièvre suivie de diarrhée ; on découvre une otite bilatérale et l'on administre de deux en deux heures 0,65 gr. de sous-nitrate de bismuth (10 grains) pour faire disparaître la diarrhée ; on donne plusieurs doses jusqu'à ce que les selles soient noires ; finalement en 48 heures l'enfant a absorbé 13 gr. Dès le premier soir, il avait les extrémités froides et paraissait cyanosé ; le lendemain une fièvre discrète apparaît, puis une cyanose généralisée, le soir, dyspnée, quelques crises convulsives, et le troisième jour, malgré la mise en couveuse à l'oxygène, crises d'apnée et mort en cyanose intense avec refroidissement progressif du corps pendant la période terminale.

L'examen minutieux au point de vue chimique fait découvrir de la méthémoglobinémie due à l'intoxication bismuthique d'origine digestive.

L'intoxication bismuthique se présente avec l'aspect suivant ; d'après la description de BENSAUDE :

Le début est brusque et dramatique. Quelques heures après l'ingestion d'une grande quantité de bismuth, le malade est pris brusquement de vertiges, de nausées, d'angoisse, de céphalée intense, et en même temps, très rapidement apparaît au niveau de la face, des extrémités, une coloration bleutée, impressionnante : c'est une couleur bleu noirâtre de la face, des lèvres, de la langue qui semble tuméfiée, des conjonctives, des mains et des ongles. Cet état contraste avec l'absence de dyspnée et cette coloration isolée peut être parfois le seul signe noté en dehors de tout autre symptôme créant un véritable paradoxe. Le sang retiré par saignée est foncé.

On note souvent un amaigrissement très rapide. Quelquefois les signes s'accentuent, une dyspnée à type Cheyne-Stockes, des accidents convulsifs suivis de coma peuvent apparaître. Le plus souvent, peu à peu, le malade sort de sa torpeur ; en même temps, la cyanose s'efface. Plus rarement l'évolution se fait vers la mort.

Il existe une autre forme de l'intoxication, le *syndrome sanguin* de l'intoxication bismuthique. On observe à la suite d'une intoxication bismuthique des syndromes sanguins toxiques avec apparition de douleurs au niveau de la gorge, anémie assez rapide, quelquefois quelques hémorragies superficielles purpuriques, un état général grave ; à l'examen sanguin, on constate la présence de diminution considérable des éléments granuleux : le nombre des leucocytes n'est représenté que par des éléments non granuleux. Cette angine qui peut dès le début prendre un caractère nécrotique, qui s'accompagne d'une anémie intense, quelquefois avec manifestation fébrile et d'hémorragies, est ce que l'on appelle une agranulocytose. Le bismuth donne de l'*agranulomatose*, comme l'avait signalé AUBERTIN :

Le syndrome agranulocytaire, au cours des traitements bismuthiques, reste exceptionnel — il frappe généralement des sujets jeunes, de 20 à 40 ans, de sexe indifférent... La forme du médicament (nous pouvons incriminer le Quinby, le Bivatol, le bismuth liposoluble, le bismuth en suspension dans l'huile, l'iodo-résorcinate sulfite de bismuth semble indifférente.

La date d'apparition des accidents par rapport à l'administration du médicament est variable. C'est en général à partir de la deuxième ou de la troisième série d'injections que survient le début apparent des accidents.

Celui-ci est généralement brusque et constitué par des phénomènes généraux : frisson et fièvre élevée, malaise général intense, accompagné ou immédiatement suivi de phénomènes bucco-pharyngés. En quelques heures la période d'état s'est constituée. On a alors :

1° SIGNES BUCCO-PHARYNGÉS. — C'est une angine d'abord rouge, puis pultacée, pseudo-membraneuse et enfin d'aspect ulcéro-nécrotique, ou une stomatite constituée par des ulcérations gingivales et buccales. Ces lésions s'accompagnent de signes fonctionnels toujours très marqués, la dysphagie, le trismus, une salivation abondante, l'haleine fétide, et d'une réaction ganglionnaire angulo-maxillaire, peu volumineuse, mais très sensible à la pression.

Les ulcérations elles-mêmes sont peu profondes, leurs bords sont nets, leur fond sanieux. La région avoisinante peut être le siège d'une tuméfaction dure et douloureuse.

2° Syndrome toxi-infectieux. — L'état général est profondément touché, la fièvre s'élève à 39°-40° et réalise un court plateau. Le pouls est rapide, mou, dépressible. Des frissons, une sensation de malaise intense, des douleurs lombaires, des courbatures, de la céphalée, des douleurs osseuses, des signes nerveux d'excitation ou de dépression complètent ce tableau.

Les téguments sont jaunâtres, parfois franchement ictériques. L'ictère franc ne s'est rencontré dans aucun cas, mais on a souvent un subictère urobilinurique.

Le cœur donne quelques signes d'asthénie cardio-vasculaire, mais aucun symptôme organique. Les poumons sont normaux. S'ils sont atteints, c'est à la période terminale, une broncho-pneumonie de déglutition venant terminer l'évolution de la maladie.

Les urines sont rares hautes en couleur. Elles renferment souvent une petite quantité d'albumine. La splénomégalie reste modérée. Elle manque le plus souvent.

Pas d'hépatomégalie. Pas de signes digestifs. L'abdomen est souple et on ne trouve pas de signes de réaction péritonéale.

Signes hématologiques. 1° Globules blancs. — La leucopénie est constante et considérable ; elle va de 4.000 à 400 globules blancs par mmc. La gravité du pronostic ne peut être déduite de l'intensité temporaire de la leucopénie, cependant les signes cliniques suivent une marche parallèle, la leucocytose correspondant généralement à une amélioration de l'état général.

2° Formule leucocytaire. — On rencontre presque exclusivement des mononucléaires, 99 %. Les lymphocytes prédominent, 75 %. Les monocytes sont présents, en augmentation sur le taux normal. Les polynucléaires neutrophiles subissent une réduction considérable, 1 à 2 %. Les polynucléaires éosinophiles sont généralement absents des cas à évolution fatale. Il en est de même des polynucléaires basophiles.

En règle générale, il n'y a pas d'éléments pathologiques dans la formule sanguine de l'agranulocytose bismuthique, cependant on a trouvé des cellules d'irritation de Türk et des cellules lymphoïdes atypiques ; mais il ne s'agit pas là, à vrai dire, de formes nettement pathologiques.

Les globules rouges sont en nombre normal. Ils peuvent être légèrement diminués. Le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux. Le signe du lacet, le signe de Koch (ecchymose à la figure) sont négatifs.

Marche. — L'évolution se fait généralement en une dizaine de jours.

La mort peut survenir par une complication broncho-pneumonique, ou une hémorragie méningée. Mais les cas de guérison sont plus fréquents qu'au cours des agranulocytoses d'origine inconnue. Dans les cas favorables, spontanément ou sous l'influence du traitement, la fièvre tombe, les lésions ulcéro-nécrotiques se cicatrisent et les polynucléaires augmentent rapidement. On a même pendant quelques jours une hyperleucocytose légère.

Le syndrome agranulocytaire postbismuthique ne réalise donc pas un tableau clinique ni hématologique sensiblement différent des agranulocytoses pures.

Le bismuth détermine aussi de l'*aleucie hémorragique*, affection qui se rapproche dans une certaine mesure de l'agranulocytose : c'est l'apparition chez un sujet normal d'une anémie rapide, d'hémorragies profuses par toutes les voies, avec exagération du temps de saignement, prolongation du temps de coagulation, diminution de globules rouges qui baissent très rapidement et disparition progressive des globules blancs en commençant par les polynucléaires pour continuer par les éléments non granuleux ; ces globules blancs peuvent tomber à 200 ou 300 par cmc. cette aleucie hémorragique est le plus souvent mortelle.

Récemment, Sézary et Lenègre ont signalé une observation d'aleucie hémorragique chez un syphilitique à la suite d'un traitement par 2 gr. 50 de novar et de 3 ampoules de bismuth ; cette aleucie se traduisit par une anémie aplastique à évolution très rapide, avec hémorragies cutanées et muqueuses et stomatite ulcéro-membraneuse.

L'intoxication bismuthique déclenche donc, en plus des syndromes de l'intoxication mercurielle, un syndrome sanguin où nous assistons comme note dominante à la destruction des polynucléaires — agranulocytose — ou à la destruction complète des leucocytes — aleucie —, les deux altérations hématologiques s'accompagnant, soit d'une angine nécrotique avec anémie et peu d'hémorragie dans l'agranulocytose simple, soit d'un processus avec hémorragies profuses dans l'aleucie hémorragique.

Nous retrouvons les mêmes symptômes avec ***l'or***. L'or peut donner des complications qui se rapprochent dans une certaine mesure des manifestations du bismuth. Les complications cutanées sont représentées par les érythèmes. Cet érythème aurique peut ressembler à la scarlatine, mais Codvelle et Soher ont signalé récemment à la suite d'un traitement par l'or une éruption scarlatineuse vraie : l'or par action biotropique avait réveillé une scarlatine.

Au cours du traitement par l'or, il faut savoir faire le diagnostic entre l'érythème scarlatiniforme aurique et la scarlatine biotropique réveillée par l'or.

Il existe différentes manifestations de l'intoxication aurique : conjonctivite aurique, stomatite aurique se rapprochant quelquefois des stomatites mercurielles, grippe aurique et Coste, Forestier et Bourdelon ont même insisté à cette occasion sur une bronchite aurique chez des sujets traités pour un rhumatisme chronique ; dans ces cas, il s'agit certainement d'une action biotropique, l'or peut s'éliminer par voie respiratoire et réveiller dans cette élimination une infection surajoutée, qui est la cause de ces bronchites sans évolution grave.

A côté de ces petites intoxications, il existe de grandes intoxications auriques, comme la néphrite et l'ictère.

Les Danois avaient déjà insisté au début sur la nécessité de ne jamais prescrire de l'or à des sujets qui ont de l'albumine, car on pouvait observer des néphrites avec albuminurie massive, œdèmes, azotémie, accidents qui les rapprochent entièrement des néphrites mercu-

rielles. Mais on constate aussi des ictères graves et une observation récente en a été rapportée par BRAILLON : il s'agit d'un sujet qui a reçu en injection, 10 cgr., puis 5 fois 50 cgr. de chrysalbine ; en 24 heures, après la dernière injection, le sujet présente de l'ictère, de l'agitation une angine nécrotique, puis une anémie profonde : le nombre de ses globules rouges tombe à 1.460.000 ; on observe 28 % d'hématies nucléées et la mort survient rapidement.

A l'autopsie, on trouve une dégénérescence du foie très spéciale à laquelle j'ai donné le nom de foie porphyre, formée par des taches rouges réparties irrégulièrement dans le parenchyme et qui correspondent à une hépatite nodulaire et dégénérative. Or, ce sujet n'avait, avant la mise en traitement, présenté aucun symptôme, qui puisse faire prévoir l'évolution grave de cette intoxication ; anatomiquement il ne présentait qu'un peu de sclérose de charpente au niveau de son parenchyme hépatique.

Dans les manifestations sanguines, nous retrouvons les mêmes caractères que pour l'intoxication bismuthique :

De l'*éosinophilie*, au cours du traitement aurique signalée par PAVIE, MOLLARD et LEFÈVRE, surtout dans les cas où apparaissent des accidents cutanés ou des accidents muqueux, si bien que l'on pourrait dans une certaine mesure prévoir les accidents graves de l'or par l'étude minutieuse de la courbe sanguine ;

De l'*agranulocytose*, état grave avec angine, qui immédiatement prend un caractère nécrotique et putride, accompagné d'anémie importante et rapide, de quelques petites hémorragies, avec une diminution des plaquettes — thrombopénie, — une diminution considérable des leucocytes — leucopénie — mais surtout une leucopénie granuleuse avec disparition presque complète des éléments granuleux et persistance des éléments non granuleux.

BRAILLON réunit 14 cas d'agranulocytose aurique, dont la plupart ont été mortels.

De l'*aleucie hémorragique* aurique qui se rapproche de celle du bismuth, mais moins fréquente. On y remarque l'importance des hémorragies par toutes les voies, du purpura, qui peut survenir à la suite de doses peu considérables, puisque nous voyons apparaître du purpura aurique dans une observation de NICOLAS, LEBŒUF et CHARPY avec 2,50 gr. de chrysalbine, et dans un autre cas de GRIMAUD, avec 10 cgr. de crisalbine, on observe déjà des bulles hémorragiques au ni-

veau des membres inférieurs. L'apparition d'une aleucie hemorragique, avec disparition complète des leucocytes associée à l'importance du syndrome hemorragique, constitue toujours un élément d'un très grave pronostic.

Nous pouvons essayer de faire une synthèse de ces faits. Voilà une substance, l'or, que l'on emploie couramment pour le traitement de la tuberculose, une autre le bismuth utilisée dans le traitement de la syphilis, qui, de la même façon, engendrent deux complications similaires, l'agranulocytose et l'aleucie hémorragique, toutes deux tellement violentes dans leur évolution qu'il est souvent impossible d'arrêter à temps le traitement. Pouvons-nous savoir pourquoi ces accidents apparaissent ? Réponse difficile, car il s'agit de réactions individuelles : certains sujets ont une sensibilité toxique personnelle et FLANDIN rapportait récemment l'observation d'un sujet, qui avait présenté des accidents, après 3 injections de 10 cgr. de chrysalbine. La quantité n'est donc pas le facteur causal unique. Bien entendu, si l'on fait des injections sur des sujets débiles, fatigués, présentant des lésions hépatiques ou rénales, on observe certainement des accidents ; mais il est très difficile sur un sujet normal de savoir le type réactionnel qu'on va obtenir.

Il est donc absolument nécessaire dans l'emploi du bismuth comme dans l'emploi de l'or, de savoir l'état des organes sensibles, d'examiner fréquemment les urines et le sérum, d'arrêter les traitements, dès qu'apparaît l'albuminurie, ou la bilirubinémie, de suivre l'évolution des leucocytes et de cesser de même le traitement, dès que l'on voit apparaître l'éosinophilie, la diminution du nombre des polynucléaires, ou la diminution du nombre des leucocytes. En plus, dans l'emploi du bismuth comme dans l'emploi de l'or, ou du mercure, il faut savoir espacer les périodes d'administration médicamenteuse, limiter les doses et surveiller étroitement l'état général du malade.

CHAPITRE XXIV

LES TRAVERSÉES TOXIQUES MÉTABOLISME GÉNÉRAL

Je voudrais dans une vue d'ensemble analyser les étapes des traversées toxiques, en m'attachant à celles qui intéressent le plus le médecin moderne.

VOIES DE PÉNÉTRATION

Les voies de pénétration des substances toxiques sont très variables et il faut les connaître pour prévoir d'avance l'importance des accidents toxiques et les mesures à prendre pour les éviter : ainsi la voie digestive est une voie fréquente, mais certes la moins nocive pour la raison que les toxiques, qui pénètrent par cette voie, doivent traverser le parenchyme hépatique, qui constitue déjà une barrière d'arrêt et empêche parfois la diffusion de certaines substances toxiques. Beaucoup plus nocive est la voie sanguine et les expériences classiques de physiologie montrent que telle substance est beaucoup moins toxique injectée par la veine mésentérique que par la veine jugulaire : la différence entre ces deux voies de pénétration est seulement expliquée par la présence du foie comme barrière d'arrêt dans l'injection par la veine porte.

Les toxiques peuvent passer par la peau, mais les résorptions cutanées sont peu importantes. Certaines intoxications apparaisent aussi par voie respiratoire, dans les anesthésies, dans les inhalations ; elles prennent un grand intérêt à l'époque moderne où s'est généralisée l'emploi dans l'industrie de nombreuses substances à évaporation facile, utilisées principalement dans les vernis ou dans les dissolvants.

Mais les intoxications les plus intéressantes seront celles que nous

déterminerons en thérapeutique, les intoxications par injections, qu'il s'agisse d'injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses. Les injections sous-cutanées sont beaucoup moins toxiques que les injections intramusculaires, et les injections intramusculaires beaucoup moins toxiques que les injections intraveineuses. Ces dernières ont, en effet, pour inconvénient de verser immédiatement en circulation des quantités massives de substances hétérogènes et de produire ainsi des altérations quelquefois importantes.

LES TRANSPORTS

Lorsque ces substances toxiques ont pénétré dans la circulation, le sang les transporte et il semble que les différents éléments du sang — plasma, globules rouges et globules blancs — interviennent dans ce transport avec des différences notables suivant l'état physique ou chimique des substances toxiques. Le plasma est surtout un élément de transport pour les substances très diffusibles, en particulier pour les anesthésiques, pour l'alcool, mais aussi pour certaines substances injectées par voie veineuse, comme le novarsénobenzol qui passe par voie plasmatique pendant un temps très court : ainsi 15 minutes après l'injection, il ne reste dans le plasma que 30 % du novarsénobenzol injecté et après 3 heures on n'en trouve plus aucune trace : le plasma se débarrasse de ces substances toxiques avec une très grande rapidité.

Les globules rouges peuvent fixer aussi les substances toxiques et la preuve en est donnée par les altérations des globules rouges dans l'intoxication oxycarbonée ; mais les globules rouges peuvent aussi jouer pour d'autres substances un rôle de transport, quoique toujours moins important que celui des globules blancs.

Ceux-ci, nous l'avons vu, interviennent dans les diffusions toxiques du bismuth et de l'or, mais ils jouent aussi un rôle important dans le transport du plomb, dans l'intoxication saturnine, et l'expérience de CHARRIN et CARNOT (1894) est typique : ces auteurs intoxiquent des animaux avec du plomb et en période toxique pratiquent sur les masses musculaires de ces animaux des contusions plus ou moins profondes ; ils recherchent au niveau de ces lésions la densité du plomb et constatent qu'au niveau des plaies contuses la densité du plomb s'élève considérablement ; il semble bien que cette élévation du plomb soit

attribuable à l'arrivée des leucocytes au niveau des régions contuses et l'expérience de CARLES de Bordeaux en apporte la confirmation : on fait à un animal en période toxique plombique une injection d'essence de térébenthine pour produire un abcès de fixation et du plomb apparait dans le pus de l'abcès de fixation : donc le leucocyte a la propriété de fixer le plomb et de le transporter avec lui dans les régions où il est appelé. Ces expériences peuvent être reproduites de la même façon pour le bismuth et pour d'autres métaux lourds.

LES FIXATIONS DE SYSTÈMES

Les substances toxiques ainsi transportées par voie sanguine vont être arrêtées par les systèmes ou ensembles fonctionnels physiologiques.

Parmi ceux-ci, le ***système réticulo-endothélial*** joue un rôle des plus importants pour tous les arrêts hétérogènes. Nous l'avons vu intervenir dans les arrêts des substances bactériennes, comme des corpuscules inanimés; il joue un rôle important dans la fixation des substances toxiques.

Ce rôle du système réticulo-endothélial est évident ; nous l'avons vu, avec les métaux lourds en général, mais il se manifeste aussi après l'injection de novarsénobenzol et JACOBSOHN et SKLARZ signalent une dégénérescence graisseuse rapide des cellules de Küpffer après une injection de novar. MILBRADT constate que si l'on bloque le S. R. E. à l'encre de Chine, la résistance au novarsénobenzol change : chez deux lapins, on bloque le S. R. E., on injecte à chacun d'eux 0 cgr. 25 par kgr. de novarsénobenzol et on voit les animaux bloqués mourir, tandis que les animaux non bloqués ne meurent pas. Le blocage aboutit donc à une augmentation du pouvoir toxique, par suite de la paralysie du S. R. E.

On constate encore que le blocage retarde chez le cobaye et le lapin le départ d'une autre substance de la même famille que le novar, le néoarsphénanine qui est arrêté dans la circulation, quand les cellules sont bloquées.

Donc le S. R. E. arrête et élimine la substance toxique et puisque nous étudions des médicaments, il est utile de savoir que ce système intervient immédiatement, pour soustraire à la circulation la substance médicamenteuse.

Du système réticulo-endothélial, les toxiques peuvent se diffuser ailleurs et intéresser le ***système hémopoïétique*** qui réunit l'ensemble mesodermique qui assure le ravitaillement sanguin, c'est-à-dire les globules rouges, les leucocytes de la série granuleuse et ceux de la série non granuleuse. Ce système hémopoïétique comprend l'appareil lymphatique représenté par la rate, les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer, les amygdales, et l'appareil myéloïde représenté par la moelle osseuse qui est à l'état de vie latente ou ralentie chez l'adulte. L'appareil lymphatique, schématiquement, ravitaille le sang en cellules non granuleuses et l'appareil médullaire en cellules granuleuses, mais chez l'adulte l'isolement des deux systèmes n'existe pas d'une façon aussi schématique et chacun des deux systèmes peut assurer la fonction de l'autre : ainsi la rate peut entrer en transformation myéloïde après des saignées abondantes et retrouver ainsi une fonction myéloïde qu'elle avait à l'état embryonnaire.

Or, toutes les substances toxiques ont la propriété d'agir sur ce système hémopoïétique : ce fait est intéressant à étudier, mais nous n'en connaissons pas les raisons : est-ce parce que le leucocyte fixe les éléments toxiques que le système hémopoïétique réagit ? L'action est-elle directe ou indirecte ? On ne sait, mais en tout cas, avec l'arsenic, le bismuth, l'or et même le plomb, nous avons des preuves incontestables de l'entrée en jeu de ce système. On peut ainsi expérimentalement provoquer des anémies toxiques brutales qui auront deux causes : une destruction des globules rouges, ce sera l'anémie hémolytique, ou l'inhibition de formation de globules rouges, ce sera l'anémie d'origine médullaire ; mais généralement dans les grandes intoxications, comme les intoxications expérimentales par la toluylène diamine ou par la phénylhydrazine, on associe l'hémolyse avec l'insuffisance de production sanguine.

On pourra donc observer, au point de vue clinique, des anémies simples toxiques, comme l'intoxication oxycarbonée ou l'anémie de l'intoxication saturnine, qui s'accentue, après de longues périodes toxiques.

Après une poussée toxique brutale avec des substances toxiques puissantes, comme l'arsenic, le bismuth ou l'or, nous voyons intervenir d'autres syndromes, ***des agranulocytoses***, dont je vous ai déjà exposé la symptomatologie : apparition d'anémie rapide, avec tendance à quelques hémorragies diffuses et angine nécrotique, diminution considérable du nombre des globules rouges et des globules

blancs avec disparition presque complète des éléments granuleux : la substance toxique a donc paralysé la formation médullaire de globules rouges et des éléments granuleux. L'agranulocytose est une complication grave des intoxications, car elle est le plus souvent mortelle et c'est une règle courante maintenant de surveiller avec soin la gorge des malades en traitement aurique ou en traitement arsénobenzolique, de façon à pouvoir arrêter les traitements dès que les premiers symptômes anémiques et amygdaliens apparaissent.

Si l'intoxication est plus intolérée, nous observons l'***aleucie hémorragique*** avec apparition d'anémie intense, d'hémorragies profuses par toutes les voies, de purpura et de leucopénie représentée par la diminution du nombre des globules blancs, la disparition des éléments granuleux et la disparition de la totalité des leucocytes.

Ces syndromes prouvent bien que la substance toxique a non seulement agi par destruction, mais qu'elle a troublé les sources d'éléments sanguins et qu'elle en a altéré le fonctionnement.

Après avoir vu ces généralités, étudions plus spécialement au point de vue sanguin le *syndrome toxique du plomb*. Au cours de l'intoxication saturnine, on observe des altérations très importantes des globules rouges qui sont presque caractéristiques ; on peut constater, lorsqu'on fixe ces globules rouges avec de l'alcool méthylique et qu'on les colore avec un bleu basique de Lœffler, l'apparition à leur intérieur de petits grains plus foncés nettement basophiles arrondis, répartis d'une façon régulière et diffuse, ce sont les érythrocytes ponctués ; dans tous les cas, où l'on soupçonne une colique de plomb, l'existence des érythrocytes ponctués peut aider pour l'établissement du diagnostic.

L'évolution de l'intoxication saturnine s'accompagne d'une anémie, dont les poussées accompagnent la colique de plomb. La convalescence de la colique de plomb se manifeste par la réparation de cette anémie; si, après une colique de plomb, on étudie avec soin le moment où le nombre des globules rouges augmente, on constate toujours l'apparition dans le sang de nombreux réticulocytes, globules rouges qui, au lieu de contenir de grosses granulations après fixation alcoolique, présentent des granulations filamenteuses par coloration vitale par un bleu basique.

Ces réticulocytes sont actuellement utilisés en pratique pour suivre le mode de réparation sanguine dans les anémies pernicieuses à la suite du traitement par le foie de veau. J'ai montré autrefois avec

mon maître CHAUFFARD que les réticulocytes sont des témoins de la réparation sanguine rouge hâtive et imparfaite, si bien que, dans la colique de plomb, cette réticulocytose qui atteint 6 à 7 % au lieu du 1 % normal, comme je l'ai observé avec PEIGNEY, témoigne de la réparation des globules rouges.

Nous avons donc deux témoins de l'intoxication : un témoin direct, l'érythrocyte ponctuée, et un témoin indirect, la présence des réticulocytes.

Le système nerveux est aussi fréquemment touché par les substances toxiques. Je n'insisterai pas sur le rôle des anesthésiques qui se fixent sur le système nerveux. OVERTON et HANS MEYER ont énoncé une loi : la pénétration d'une substance diffusible à travers une cellule se fait en raison directe de la faculté de dissolution de la paroi de cette cellule par la substance pénétrante. Cette loi explique l'action des anesthésiques, car le système nerveux est de constitution lipoïdique et les anesthésiques des dissolvants de lipoïdes : c'est donc logiquement sur le système nerveux que le chloroforme doit se fixer

Cette loi très intéressante a été souvent discutée, mais le tableau de NICLOUX montre bien les taux de dissolution dans le système nerveux au cours des traversées toxiques :

	SEUIL de l'anesthésie	ANESTHÉSIE confirmée	ANESTHÉSIE chloroforme	MORTELLE éther
Cerveau	26,6	44,5	54	158,5
Bulbe	31,6	46,6	80	156
Foie	22,8	36,8	49,5	124
Rein	26,5	28,7	44,5	134
Rate	18,2	19	33,5	121
Cœur	20	—	40	138
Muscle	9,3	—	20,5	110
Graisse a) sous la peau	—	—	30	108
— b) épiploon	—	—	68,5	265
— c) adhérente aux reins	—	—	110	352

Certaines substances, quoique n'obéissant pas aux mêmes lois, comme le plomb par exemple, se fixent cependant sur le cerveau, expériences de MEILLÈRE.

L'arsenic se fixe de la même façon et l'arsénothérapie par les arsénobenzols aboutit toujours à une fixation sur le *cerveau* : ENGELMANN, après une injection intraveineuse au lapin de 30 mmgr. d'arsenic, en trois semaines, trouve 0,04 mmgr dans le cerveau pour 10 gr. de substance cérébrale : donc la fixation est très importante.

Que va-t-il résulter de ces fixations au point de vue clinique ? Tout d'abord la grande symptomatologie de l'intoxication courante anesthésique, le sommeil anesthésique et l'ivresse alcoolique ; l'un et l'autre traduisent la même fixation immédiate sur le système nerveux.

D'autre part, dans l'intoxication saturnine, c'est l'encéphalopathie saturnine, avec ses manifestations d'intoxication nerveuse centrale, quelquefois subdélirantes, et sa méningite fruste.

Comme accompagnement de l'intoxication arsenicale, nous connaissons la céphalée violente, l'apoplexie brutale avec suffusion sanguine diffuse de tout le cerveau, qui est due à la fixation violente de l'arsenic au niveau de la substance cérébrale.

Enfin, à côté de ces formes, il existe des localisations sur les *nerfs périphériques*. Comme suite de ces localisations sur les nerfs, nous constaterons des dégénérescences nerveuses de la polynévrite saturnine, de la polynévrite arsenicale, de la polynévrite alcoolique où le nerf est altéré, soit au niveau de son neurone médullaire, soit au niveau de son trajet périphérique. Parmi ces intoxications, il en est une sur laquelle il est nécessaire d'insister, c'est l'*intoxication par les pentavalents*.

On utilise de plus en plus en médecine, parmi les substances arsenicales, à côté des trivalents que représentent les arsénobenzènes, les pentavalents, dérivés de l'atoxyl. Ces substances réunissent deux médicaments, l'acétylarsan et le stovarsol.

L'acétylarsan est employé sous la forme d'ampoules injectables contenant 3 cmc. à 0,05 d'arsenic par cmc ; le stovarsol, sous forme non soluble. Ces pentavalents, comme les trivalents, sont des médicaments très précieux, mais infiniment dangereux quand on les emploie sans discernement.

J'ai eu, il y a quelques années, l'occasion d'observer une jeune femme de 23 ans à laquelle un confrère avait trouvé une forte albuminurie ; s'appuyant sur une réaction de Wassermann douteuse, on avait fait le diagnostic de néphrite syphilitique et prescrit un traitement par l'acétylarsan. A la cinquième injection, la malade commençait à ne plus voir nettement et à la huitième elle était aveugle. Cette névrite optique arsenicale, maintenant très bien connue, est d'une extrême gravité, car, en général, la vue est perdue d'une façon définitive. On ne doit donc pas employer ces pentavalents dans les cas où les malades ont une sensibilité oculaire, par exemple chez les tabétiques qui ont

déjà des altérations rétiniennes ; enfin, on ne doit jamais les utiliser chez les rénaux, car, étant donné le rôle du rein dans l'élimination du toxique, rein fermé = stagnation toxique et atteinte du nerf optique. Sézary insiste à juste titre sur ces notions indispensables. Aussi il ne faudra jamais injecter ces substances plus d'une ou deux fois par semaine et surtout ne jamais multiplier des injections chaque jour dans l'espoir d'obtenir une efficacité plus certaine.

LES ALTÉRATIONS DE SORTIE

Les altérations de sortie vont reproduire en quelque sorte les phénomènes provoqués par le mercure ou le bismuth, car les organes de sortie sont lésés dans toutes les intoxications.

Les altérations rénales sont très nettes, en particulier avec le plomb qui entraîne souvent de la néphrite saturnine ; pour les substances arsenicales de la série des arsénobenzols, l'élimination urinaire, est peut-être moins considérable que l'élimination biliaire, mais elle est très nette et a été signalée par Frenkel Heiden et Navassart, et en 1922 par Mathieu.

Ces éliminations toxiques peuvent s'accompagner de néphrites toxiques aiguës dont le plus bel exemple est donné par la néphrite chloroformique qui apparaît après une double anesthésie dans des durées de 15 jours à trois semaines. Dans ces cas, trois jours après la deuxième anesthésie, les urines diminuent. Une anurie s'établit qui dure de 7 à 8 jours, pouvant être mortelle et se traduisant uniquement par la suppression des urines et par l'élévation du taux de l'urée dans le sang. Les malades présentent vers le cinquième, sixième jour un état de somnolence avec infiltration œdémateuse ; la guérison peut se faire par une crise urinaire, sinon la mort survient en pleine azotémie.

Dans la série des mêmes substances diffusibles, nous trouvons le tétrachloréthane employé comme dissolvant et le *tétrachlorure de carbone*, d'un très grand emploi industriel qui sert dans les extincteurs à incendie, dans les vernis et dans les dégraissages.

Pagniez, Plichet et Koang rapportent l'observation de deux ouvriers qui, ayant été appelés à réparer une cuve contenant du tétrachlorure de carbone, présentèrent pendant cette opération des accidents de vertige, suivis rapidement de vomissements incoercibles et

de diarrhée. Les deux se remettent. Chez l'un des deux, 10 jours après, apparaissent des œdèmes généralisés, de l'albuminurie et une élévation du taux de l'urée sanguine à 3 gr. 75 ; il se rétablit et guérit de cette néphrite toxique. L'autre est pris 6 jours plus tard d'une anurie complète avec œdèmes généralisés et meurt. Récemment Ch. Richet fils et Couder ont rapporté une observation analogue de néphrite aiguë qui survint au quatrième jour après une intoxication.

Enfin Hebert et Phelebon ont signalé le cas d'un chauffeur de 34 ans, qui, s'étant mis dans une fosse pour dégraisser sa voiture et ayant utilisé à cette fin sa bouteille d'extincteur, avait été intoxiqué par les vapeurs et avait présenté une néphrite aiguë au 4e jour avec azotémie. Ces substances constituent des causes importantes de lésions rénales.

Toutes les substances toxiques en général peuvent déterminer des néphrites albuminuriques simples qui durent souvent longtemps et peuvent être l'origine de néphrites chroniques scléreuses, surtout quand l'intoxication se répète.

Enfin, il existe une lésion chronique fréquente, la néphrite saturnine. La *néphrite saturnine* des peintres en bâtiment, des ouvriers d'usine d'accumulateurs, se traduit surtout par une évolution spéciale : augmentation élevée de la tension artérielle, contraction du pouls qui prend la caractère du pouls en fil de fer, bruit de galop, tendance rapide à l'azotémie, évolution progressive et mort avec des accidents urémiques. Anatomiquement, cette néphrite n'est pas tubulaire, comme on aurait tendance à le supposer, d'après les autres néphrites toxiques aiguës, ce n'est pas non plus une sclérose banale du glomérule de Malpighi : c'est une sclérose de la capsule de Bowmann : la sclérose entoure le glomérule de Malpighi et l'étouffe en quelque sorte d'une façon progressive.

Les syndromes digestifs sont aussi des accidents de même ordre et sont dus à l'élimination toxique qui se produit toujours par les vomissements et la diarrhée ; la première réaction de l'organisme est une réaction de défense digestive. Mais on peut observer aussi au cours des intoxications chroniques des lésions chroniques comme les gingivites à liséré bleuâtre de Burton, les stomatites, les parotidites chroniques qui apparaissent au cours de l'intoxication saturnine, les dyspepsies chroniques de l'alcoolisme et du saturnisme et enfin la colique de plomb qui est une manifestation digestive en quelque sorte

aiguë, avec apparition brusque de douleurs péri-ombilicales très violentes, vomissements, constipation opiniâtre, rétraction du ventre dont la douleur est soulagée par la pression violente, exagérée au contraire par le relâchement de la pression. Cette colique dure une journée, et s'accompagne toujours d'une longue période d'anémie durant laquelle on trouve à la fois dans le sang des érythrocytes ponctués et des réticulocytes.

Les altérations hépatiques sont la conséquence de l'élimination biliaire des substances toxiques ; cette élimination biliaire se fait toujours d'une façon très rapide. Si l'on injecte par voie veineuse des arsénobenzols, on les voit apparaître quelques minutes plus tard dans la bile : cette traversée se rapproche donc par sa rapidité de celle des bactéries.

Voyons les conclusions expérimentales et cliniques que nous pourrons tirer de cette traversée : nous étudierons en premier lieu les substances facilement diffusibles comme le chloroforme, le tétrachloréthane et le tétrachlorure de carbone.

Le *chloroforme* est de toutes les substances anesthésiques celle qui le plus facilement engendre des ictères ; ceux-ci apparaissent vers le quatrième jour après l'opération et se classent en deux groupes :

Les ictères à dominante hémolytique, ictères dissociés, c'est-à-dire uniquement pigmentaires, dus à l'action du chloroforme sur les globules rouges et à leur dissolution ; subictères avec matières colorées, petite anémie ;

Les ictères hépatiques avec tous les caractères d'un ictère catarrhal benin, décoloration des matières, cholurie complète, prurit et bradycardie, foie augmenté de volume et guérison après 10 jours. Il est très fréquent, avec les substances toxiques, d'observer l'un et l'autre de ces syndromes ou les deux syndromes à la fois, car ces substances toxiques lèsent souvent à la fois le globule rouge et la cellule hépatique, si bien que l'on peut envisager parmi les ictères toxiques toute une classe d'ictères mixtes.

Au sujet du *tétrachloréthane*, j'ai étudié avec Paul Brodin et Maurice Wolf surtout l'ictère des perlières du faubourg Saint-Antoine : les perles artificielles formées de petites boules de verre sont trempées dans des mélanges d'essence d'Orient, suspension d'écailles d'ablettes dans des dissolvants dont le tétrachloréhtane est le plus important. Or, dans les usines, les vapeurs lourdes de tétrachloréthane peuvent être

l'origine de certains ictères : ictères bénins chez les ouvrières qui entrent en atelier, se déclarant quelques jours après l'entrée, ou ictères graves ou prolongés, comme dans le cas des ouvrières intoxiquées, quand l'aération du local se fait par le haut.

Le tétrachlorure de carbone est employé en expérimentation couramment pour produire des lésions hépatiques dégénératives ou des cirrhoses, mais on observera aussi chez l'homme des hépatites et des ictères graves qui seront dus à l'intoxication par le tétrachlorure de carbone. (Lecornu et Pecker : hépatonéphrite avec albuminurie, anurie, azotémie, ictère et hémorragies multiples. Mollaret : subictère, nausées, lassitude, inappétence.)

Parmi les autres intoxications, l'*intoxication phosphorée* occupait autrefois une grande place, comme pouvant donner des hépatites dégénératives mais elle n'a plus guère qu'une valeur expérimentale : l'injection d'huile phosphorée provoque sur le chien un ictère grave avec dégénérescence du foie.

L'*injection arséno-benzolique* peut provoquer de l'ictère. Cet ictère arséno-benzolique se montre dans deux circonstances : au début du traitement ou à la fin du traitement ; au début du traitement, les ictères peuvent être bénins, mais ils sont surtout prolongés et graves dans les périodes terminales du traitement. On pourrait au sujet de ces ictères admettre avec Milian qu'il s'agit de réveil d'infection syphilitique, de réaction de Herxheimer avec ictère syphilitique, c'est le biotropisme direct, ou avec Sézary, qu'il s'agit d'un biotropisme indirect, c'est-à-dire qu'un élément microbien a été exalté par l'arsénobenzol et a provoqué une hépatite en quelque sorte secondaire.

En réalité, la plupart du temps, il s'agit bien d'un ictère toxique. En expérimentation, en effet, on emploie les arsénobenzols pour altérer le foie et on obtient ainsi des altérations hépatiques importantes. Chez l'homme, l'arsénothérapie chez des sujets non syphilitiques peut déclencher des ictères. Il s'agit donc bien d'ictères toxiques analogues aux autres ictères ; ils en présentent les mêmes caractères, la même gravité, et la même évolution.

L'*ictère grave cincophénique* apparaît à la suite des traitements prolongés et maladroits par l'acide phénylquinoléine carbonique ou atophan : lorsqu'on emploie l'atophan à la dose de 1 gr par jour pendant de longues périodes de deux ou trois mois, on peut observer l'apparition d'ictères graves avec processus hémorragique et toujours

coexistence d'une participation rénale (N. Fiessinger et M. Albeaux, Fiesner); au médecin donc d'employer ce médicament avec discrétion.

Enfin, il existe aussi une hépato-néphrite à l'*apiol*, qui augmente de fréquence. L'apiol est un produit cristallisé retiré de l'essence de persil. C'est un emménagogue, trop souvent employé à fortes doses comme abortif. Trillat et Thiers, Lederich, Mamou et Mme Arager en ont rapporté récemment de très belles observations. Cette hépato-néphrite survient par exemple à la suite d'ingestions pendant trois jours de 6 à 9 gr. d'apiol : peu de jours après l'avortement, apparaît un ictère franc, avec décoloration des matières, puis cet ictère s'atténue, diminue d'importance, en même temps qu'apparaît un syndrome rénal, qui se traduit par de l'albuminurie, de la torpeur, de la myoclonie, une azotémie marquée, des épistaxis, une gingivorragie et du purpura. Dans l'observation de Lederich, on a pu améliorer cet état rénal par une décapsulation rénale et la malade guérit, mais il existe des morts fréquentes par l'apiol qui toutes surviennent à la suite d'un ictère grave sans température, et d'un syndrome urémique. On constate aussi dans ces cas l'existence d'un signe de Chvostek, contraction des zygomatiques après percussion au-dessous de l'arcade zygomatique. Dans l'intoxication par l'apiol, le signe de Chvostek apparaît, sans qu'il existe d'alcalose ; au contraire dans l'observation de Trillat et Thiers, la réserve alcaline est à 42,9, traduisant donc un état d'acidose d'origine rénale, associée à une insuffisance parathyroïdienne.

Les lésions hépatiques peuvent être chroniques, car une intoxication prolongée entraîne forcément une altération chronique sous forme soit d'hépatites congestives, soit d'hépatites scléreuses. La grande majorité des cirrhoses est incontestablement due à l'absorption prolongée de l'*alcool* ; et j'ai insisté sur cette notion que les cirrhoses ne sont pas causées par l'ingestion de grandes quantités d'alcool, mais plutôt par l'absorption à jeun d'alcool moyennement concentré, comme les apéritifs et le vin, pendant plusieurs années.

LA NOTION DES SENSIBILITÉS

De toutes ces constatations, nous pouvons tirer une notion de posologie : qu'il s'agisse d'apiol, de tétrachlorure de carbone, d'arsénobenzol, il est difficile de comprendre pourquoi ces substances peuvent

entraîner des accidents graves chez certains sujets seulement, à toutes doses égales. Il faut tenir compte des *sensibilités individuelles*. Il en est un exemple que j'ai particulièrement étudié, c'est la sensibilité aux *moules* : dans un repas en famille, où les moules constituent le plat de choix, certains convives seulement peuvent être touchés ; ces sujets sont plus sensibles et seuls font des accidents, troubles digestifs et ictère ; on aurait tendance à croire que ce sont les hommes, puisque, buvant des apéritifs, ils ont un foie moins indemne, il n'en est rien. Au contraire, ce sont souvent les femmes, même quand rien dans leur histoire ne permettait de supposer une sensibilité hépatique. En présence d'une intoxication massive, tous les sujets réagissent de la même façon, mais en présence d'une intoxication faible, les individus réagissent en raison de leur sensibilité propre ; dans l'intoxication, le seuil de réaction est donc souvent une question individuelle.

Cette fragilité de certains sujets peut être constitutionnelle ou acquise et dans ce dernier cas, il faut tenir compte des combinaisons lésionnelles : certains sujets ont une sensibilité viscérale à cause de lésions antérieures, par exemple des néphrites toxiques chez des sujets qui antérieurement ont présenté une néphrite angineuse. La première lésion a fait le chemin de la seconde.

LA PERPÉTUITÉ LÉSIONNELLE

Mais cette notion individuelle étant fixée, pourquoi la maladie continue-t-elle son évolution ? Dans certaines maladies viscérales dues à une intoxication, l'intoxication cesse et la maladie continue. J'ai réuni ces faits dans une formule : la *perpétuité lésionnelle*. Quand un viscère est altéré, il arrive un moment, où ses lésions se continuent sans que la cessation de la cause puisse empêcher cette progressivité : ainsi les cirrhotiques ont cessé de boire huit ou dix mois avant l'évolution progressive de la maladie. J'ai schématisé ce phénomène par cette phrase : le malade ne défend plus son foie, il se défend contre son foie. L'organisme se dissocie en deux régions, la région malade et la région saine, et la région saine accentue la lésion de la région malade par un processus où interviennent les auto-hépato-toxines.

La diffusion lésionnelle est possible et une sclérose apparaissant peut se diffuser sans qu'il nous soit nécessaire d'invoquer une nouvelle intoxication exogène.

*
* *

De toutes ces notions, découle une conclusion pratique : le médecin emploie constamment en thérapeutique des médicaments toxiques, en particulier, le bismuth, l'arsenic et l'or ; il faut qu'il connaisse la possibilité de leur toxicité, la nécessité des examens de sang, l'importance des lésions de sorties et l'obligation de surveiller avec attention le comportement de l'organisme à l'égard de ces traversées, qui, quoique médicamenteuses, conservent un pouvoir toxique qu'il faut observer pour en prévoir et en prevenir les accidents.

CHAPITRE XXV

LES RÉACTIONS DE TERRAIN : ANAPHYLAXIE - CHOC - INTOLÉRANCE

Nous avons envisagé, jusqu'à maintenant, dans les traversées toxiques, uniquement le rôle du toxique en lui-même et nous avons vu l'organisme en face de cette agression exogène opposer une résistance presque toujours subordonnée à la dose du produit toxique : or, lorsqu'on étudie le mode de réaction à l'égard d'autres substances que les substances toxiques, on voit se dégager deux notions différentes, celles que Tzanck expose parfaitement dans son livre sur l'« Immunité, intolérance et biophylaxie », les notions du *réactogène* et de l'*intolérance*.

Le réactogène, comparable à l'antigène, est une substance qui, sur un organisme, détermine des réactions différentes de celles d'une substance toxique. Ces réactions traduisent le phénomène d'intolérance ; c'est moins le réactogène qui provoque le phénomène réactionnel que l'organisme, qui en subit l'atteinte. Cette réaction apparait même pour une dose minime de substance et l'importance des accidents engendrés n'est aucunement en rapport avec la dose du réactogène.

On pourra distinguer les intolérances acquises, qui réuniront les anaphylaxies, et les intolérances naturelles, très nombreuses en pathologie humaine.

LE RÉACTOGÈNE

Avant d'étudier ces deux groupes, nous reprendrons les propriétés qui séparent le réactogène de la substance toxique. Le réactogène réunit un ensemble de substances, qui ne sont pas des toxiques, qui agissent par doses minimes, et qui peuvent être des protides, plus rarement des cristalloïdes ou des médicaments. Ces substances agissent sur un organisme déterminé, suivant des doses essentiellement

variables et au lieu de la notion de la dose toxique, se degage la notion de la réceptivité de l'organisme, notion que Jarsion a définie sous le nom de « contingence ». Le caractère principal de ces substances réside dans l'opposition qu'il y a entre la dose employée et l'importance des réactions déterminées d'une part et dans la variation des réactions suivant les terrains de l'autre.

L'ANAPHYLAXIE

Ch. Richet et Portier ont découvert l'anaphylaxie d'une façon tout à fait fortuite, en expérimentant avec des substances toxiques l'actinocongestine, substance extraite de l'actinie, la mitylocongestine, extraite de la moule, et la crépitine, albuminoïde végétale extraite de l'*Ura crepitans*. En étudiant ces substances et surtout l'actinocongestine, pour suivre l'effet de ces substances sur le chien, ils observent, chez un animal, 20 jours après une première injection d'une dose de 1 cmc. par exemple, qui n'avait donné qu'une très légère réaction toxique avec un peu d'agitation et de diarrhée, qu'une deuxième injection de la même substance, à une dose minime celle-ci, déterminait une réaction formidable et mortelle. L'animal était devenu sensible à une même dose minima ou toxique qui avait servi à la première injection.

L'anaphylaxie générale. — Ch. Richet, dans son livre sur l'anaphylaxie, en décrivant l'anaphylaxie, distingue trois phénomènes : le grand choc, le moyen choc et le choc léger.

Le *grand choc anaphylactique* est surtout un *choc nerveux* :

Le déchainement des accidents nerveux est si soudain et si violent que les coliques et la diarrhée ne peuvent pas s'établir. Tout de suite il y a ataxie : l'animal chancelle comme s'il était ivre : il a de la paraplégie, laisse trainer le train de derrière, ne relève plus les orteils des pattes de devant (ainsi que font les animaux dont les circonvolutions rolandiques ont été détruites); la pupille se dilate ; les yeux deviennent hagards ; et après quelques cris lamentables, l'animal tombe par terre, urinant et déféquant sous lui, épuisé, insensible, ne réagissant plus aux excitations douloureuses même les plus intenses, avec cécité psychique absolue. La respiration est accélérée, dyspnéique ; la pression artérielle est très basse (de 4 à 5 cm. de mercure, à peine). Le cœur précipite ses battements, qui sont faibles, si faibles quelquefois qu'on a peine à les compter. Les matières fécales, liquides, diarrhéiques, sanguinolentes, s'écoulent par le rectum, sans que l'animal semble s'en apercevoir. La respiration bientôt devient tellement génée qu'on peut craindre de voir l'animal mourir d'asphyxie. Bref l'etat général est assez grave pour qu'on soit tenté de croire à la mort imminente. (En réalité la mort en moins de deux heures est extrêmement rare chez le chien.) Besredka a appelé avec raison cette sideration soudaine du système nerveux le choc anaphylactique.

Le *moyen choc*, le *choc digestif*, se produit avec la même rapidité après l'injection déchainante :

Le premier effet, c'est le vomissement, premier symptôme, tellement rapide, tellement dominateur, que, dans nombre de cas, le vomissement survient au bout de dix secondes à peine après l'injection même d'une dose faible. Ce vomissement est si caractéristique que je l'ai pris comme critérium (plus facile à constater que l'abaissement de la pression). On peut dire qu'il ne fait jamais défaut, sauf dans quelques cas, tout à fait rares, d'anaphylaxie extraordinairement intense. Alors l'animal est tout de suite dans un tel état de prostration qu'il n'a plus la force de vomir.

Les vomissements sont spumeux, avec mélange de bile ; quelquefois ils sont fécaloïdes, quelquefois (dans les cas très graves) mêlés à du sang : car il y a dès le début une congestion gastro-intestinale intense.

Ces phénomènes peuvent s'accompagner de troubles nerveux, de phénomènes convulsifs des pattes de derrière, de prostration, de dyspnée moins forte et l'animal ou bien guérira, ou se laissera mourir, ayant perdu l'appétit et n'étant plus capable de s'alimenter.

Enfin, dans les autres circonstances, le *choc sera plus léger* et on pourra le considérer comme *vasculaire* :

Dans la forme la plus légère, les seuls symptômes sont le prurit, une accélération des mouvements respiratoires, avec abaissement de la pression artérielle, fréquence augmentée des mouvements du cœur, diarrhée et ténesme rectal.

Bien entendu, même quelques-uns de ces symptômes peuvent manquer. Le prurit ne s'observe que dans les cas d'anaphylaxie assez faible ; car, dès que le système nerveux est profondément atteint, il n'y a plus de prurit.

Pour observer ce prurit, il faut détacher le chien et le laisser en liberté. Alors on le voit d'abord s'ébrouer, secouer la tête à diverses reprises, comme s'il avait dans les oreilles quelque objet incommode ; puis il se gratte la tête, les flancs, à diverses reprises, parfois avec frénésie ; quelquefois même il se frotte le museau contre le sol et se roule par terre.

Un phénomène plus constant que le prurit, c'est l'accélération de la respiration, qui, sans être asphyxique ou dyspnéique, comme dans les formes graves, témoigne toujours, par changement dans le rythme et dans l'amplitude, que le poison a porté son action sur le système bulbaire.

En même temps, la pression artérielle baisse beaucoup (plus ou moins, suivant l'intensité générale de la réaction anaphylactique). En même temps aussi, il y a une congestion intestinale. Cet abaissement primitif de la pression artérielle, que j'avais en 1902 indiqué comme étant le critérium de l'action anaphylactique, a été constaté depuis par tous les physiologistes, par Arthus, dans ses études sur la séro-anaphylaxie du lapin, et par Biedl et Kraus plus récemment. » (Ch. Richet).

Ce choc anaphylactique fut une très grande découverte et nous verrons comment la médecine moderne, essentiellement médecine de terrain, a utilisé l'anaphylaxie de Ch. Richet pour s'orienter dans le dédale des intolérances.

L'anaphylaxie locale. — A l'anaphylaxie générale de Ch. Richet, il faut opposer l'anaphylaxie locale étudiée par Arthus. Cet auteur

utilise pour ses expériences un autre antigène beaucoup moins toxique, mais plus courant, le sérum ordinaire ou l'albumine d'œuf, c'est-à-dire une solution de protides et il injecte ces substances sous la peau de l'oreille de lapin tous les six jours : la première injection ne provoque aucune réaction, la deuxième entraîne une congestion rose avec tuméfaction, la troisième, une tuméfaction rouge beaucoup plus marquée et enfin la quatrième détermine au niveau de l'oreille une nécrose : le terrain a été préparé par les injections successives et se trouve à ce point sensibilisé qu'il se produit une véritable nécrose, avec une substance qui, par elle-même, n'est pas toxique : il existe donc incontestablement une anaphylaxie locale comme il existe une anaphylaxie générale.

Les règles de Richet. — Richet a énuméré un certain nombre de règles auxquelles obéissent les anaphylaxies :

1° L'anaphylaxie a toujours besoin d'un temps d'incubation et si l'on rapproche trop les injections, on n'obtient plus de réactions : il faut un temps mort entre l'injection préparante et l'injection déchaînante. Ce temps d'incubation variera suivant les animaux et les produits : ainsi, avec les albumines sériques, le temps d'incubation peut être de huit à dix jours, tandis que pour la mitylocongestine ou l'actinocongestine, il sera de 18 à 20 jours ;

2° L'anaphylaxie peut durer plusieurs semaines et même chez certaines espèces animales, Ch. Richet observe des durées de plusieurs mois : ce fait intéressant prouve bien que la première injection préparante retentit sur une longue période vitale de l'individu ;

3° La brutalité des accidents dans les grandes anaphylaxies est un phénomène très spécial : les accidents apparaissent avec une telle brutalité que chez l'homme ils peuvent se produire, l'aiguille encore en place. En plus de cette brutalité, on constate tout de suite la grande importance des accidents nerveux ;

4° Le réactogène peut ne pas être toxique et tandis que les premières expériences de Richet ne tenaient compte que d'une substance toxique, les expériences d'Arthus et de Rosenau et Anderson ont porté sur le sérum qui, lui-même, n'est pas une substance primitivement toxique ;

5° Les doses déchaînantes peuvent être minimes et Rosenau et Anderson provoquent des accidents anaphylactiques chez le cobaye

avec 0,000001 de sérum, donc une dose infinitésimale qui en première injection se montre parfaitement inoffensive ;

6° L'anaphylaxie est spécifique pour la substance préparante : si l'on prépare un animal avec la crépitine, on obtient une anaphylaxie à la crépitine et non pas forcément au sérum. Seul le sérum semblerait faire exception à cette règle, puisque si l'on prépare un animal avec un sérum antidiphtérique, on peut lui trouver une anaphylaxie avec un sérum normal, mais sérum normal et sérum antidiphtérique sont toujours des sérums ;

7° La brutalité de l'anaphylaxie dépend du mode de pénétration du réactogène : par voie sous-cutanée, ou intramusculaire, chez l'homme, les réactions sont peu marquées, elles sont au contraire très violentes par voie veineuse et encore plus brutales par voie rachidienne ;

8° Enfin, caractère très curieux, l'anaphylaxie peut être transmissible par le sérum : le sérum d'un animal anaphylactisé contre une substance, injecté à un autre animal, l'anaphylactise et de même, si l'on mélange *in vitro* dans des expériences qu'a faites Ch. Richet du réactogène et du sérum d'anaphylactisé et que l'on réinjecte ce mélange à un animal non préparé, on déclenche des accidents graves, analogues à ceux qu'aurait présentés l'animal préparé. Le sérum de l'anaphylactisé contient donc une substance propre à la préparation et qui, mélangée au réactogène, provoque ou détermine des accidents toxiques.

Les interprétations. — C'est ce qui nous permet d'interpréter d'une façon schématique les raisons de cette anaphylaxie.

Ch. Richet a apporté à l'anaphylaxie dès le début une *explication chimique* : l'antigène fait apparaître une réaction de l'organisme, la toxogénine, et on peut poser : Antigène (non toxique) + Toxogénine (toxique) = Apotoxine, substance toxique, qui détermine le phénomène d'anaphylaxie. Cette interprétation nous explique l'expérience *in vitro*, où le mélange d'antigène et de sérum anaphylactisé, injecté à un animal non préparé, produit des accidents graves d'anaphylaxie.

Friedberger a donné une autre formule, d'ailleurs analogue :

Antigène + Anticorps + Alexine = Anaphylotoxine. C'est la même formule obtenue en décomposant la toxogénine en complément et en sensibilisatrice.

Ces conceptions chimiques ne sont pas assez précises et on a eu recours aux explications physiques dont la première a été apportée par

Besredka : cet auteur admet que le phénomène d'anaphylaxie est dû à une floculation des colloïdes du sérum sous l'effet de l'injection déchaînante : l'injection préparante établit une sorte de déséquilibre, la deuxième injection précipite ce déséquilibre sous la forme de floculations et les phénomènes qui apparaissent sont entièrement analogues à ceux que l'on obtient en injectant à un animal des floculats artificiels : ce sont les expériences de Kopaczewsky reprises par Lumière.

Widal a donné le nom de colloïdoclasie à ces phénomènes de choc qu'il interprète ainsi : sous l'effet de la première injection, le plasma perd sa constante uniforme et avec la deuxième injection, il se désintègre d'une façon encore inconnue pour donner une substance qui agit alors sur les centres nerveux : il y a modification à la fois humorale et tissulaire.

Les applications cliniques. — Quelles applications cliniques pourrons-nous tirer de ces expériences ? Pasteur-Vallery-Radot en a fait une très belle étude et l'anaphylaxie actuellement groupe toute une série d'affections, où voisinent d'ailleurs anaphylaxie et intolérance. Dans l'anaphylaxie expérimentale, il faut une injection préparante, mais comme l'a très bien montré Ch. Richet, il n'est quelquefois pas nécessaire d'avoir préparé un animal pour voir apparaître des accidents toxiques et on peut en conclure qu'en face de l'anaphylaxie avec préparation, il est possible d'observer aussi des anaphylaxies sans préparation, qui rentrent dans le groupe des intolérances.

L'anaphylaxie avec préparation peut réunir de nombreuses maladies :

Il existe des observations *d'anaphylaxie respiratoire*, comme le rhume des foins, qui apparaît à certaines périodes saisonnières par suite d'une réaction anaphylactique au pollen des graminées, et l'asthme des foins rentre dans le même groupe morbide. Widal a publié l'observation d'un marchand de moutons qui avait ses crises d'asthme au contact des laines de moutons et celle d'un pharmacien dont les crises d'asthme apparaissaient en présence de racines d'ipéca.

Les *anaphylaxies digestives*, étudiées par Ch. Richet fils et Lesné, comprennent certaines anaphylaxies, au lait des petits enfants, les anaphylaxies au poisson, aux fraises, que l'on observe couramment et qui peuvent s'accompagner de syndromes généraux qui se rapprochent entièrement des phénomènes expérimentaux : diarrhée, vomis-

sements, quelquefois urticaire, hypotension artérielle et accélération du pouls.

Aux anaphylaxies digestives, on peut joindre les anaphylaxies alimentaires causées par les œufs, les peptones, les crustacés, qui s'accompagnent aussi d'état syncopal, de diarrhée, vomissements ou simplement de troubles digestifs avec urticaire.

Avec les médicaments par voie digestive comme l'antipyrine, le salicylate de soude, le gardénal, on observe aussi des réactions anaphylaxiques.

Les *anaphylaxies cutanées* comprennent de nombreuses affections : je ne vous signalerai que l'eczéma des primevères dû à une anaphylaxie locale, l'œdème de Quincké ou urticaire géant, après l'ingestion de fraises, de crustacés et qui s'accompagne, avec les mêmes symptômes généraux, d'œdèmes énormes des paupières de la langue, de la face ou des avant-bras et de quelques petites plaques d'urticaire avec prurit.

Enfin à la suite des injections répétées de sérum, on peut observer un phénomène local, dû à l'*anaphylaxie locale* d'Arthus, sous l'aspect d'une tuméfaction rouge et tendue, parfois sphacélique, après une période d'incubation de 5 ou 6 jours ; cette réaction locale peut s'accompagner de température, d'urticaire, d'arthropathie douloureuse, le tout formant une véritable petite maladie fébrile, qui cesse après plusieurs jours. C'est la *maladie du sérum*.

Dans tous ces cas, on observe des symptômes hématiques : l'hypotension artérielle, la rutilance du sang, la diminution de l'indice de réfraction du sérum, la diminution du nombre des leucocytes, leucopénie qui porte surtout sur les polynucléaires, l'hypercoagulabilité du sang et la diminution de la rétraction du caillot. Ces symptômes sanguins sont si importants, que Widal les avait considérés comme permettant l'affirmation de la colloïdoclasie.

Ces phénomènes ont pris une extension considérable, mais ils se rencontrent chez certains sujets seulement : n'est pas anaphylactisé, en pathologie humaine, qui veut. Il ne suffit pas de faire une injection de sérum pour que le sujet soit anaphylactisé, il faut souvent qu'il possède des conditions générales : terrain arthritique, asthmatiques, eczémateux, migraineux ; mais certains sujets peuvent entièrement s'anaphylactiser sans conditions spéciales.

Les épreuves de diagnostic. — Pourrons-nous faire des épreuves

de diagnostic pour découvrir la sensibilité de certains sujets et instituer alors un traitement efficace ?

Les cuti-réactions ont été et sont encore très employées. On peut pratiquer des cuti-réactions avec les différents pollens de graminées ; au niveau d'une de ces cuti-réactions, la réaction positive permet d'affirmer le pollen contre lequel le malade est anaphylactisé. Cette réaction intéressante n'a pas toujours une valeur spécifique, car il existe des anaphylaxies mélangées et empruntées ; ainsi dans les pollens de graminées, les réactions d'avoine ou de blé peuvent être très voisines et la discrimination peut devenir très difficile.

Aussi a-t-on cherché d'autres épreuves et en particulier on a essayé de transporter l'anaphylaxie de l'homme sur l'animal : on prend le sérum d'un sujet présentant une anaphylaxie respiratoire à type asthmatique, on l'injecte à un animal ainsi que les substances contre lesquelles on recherche la sensibilisation. Cette expérience faite par de nombreux auteurs et par Pasteur-Vallery-Radot n'a pas souvent donné de résultats intéressants, car l'expérience se fait d'espèce à espèce et l'animal ne réagit pas comme l'homme.

Les épreuves sur l'animal ne réussissant pas, on a utilisé sur l'homme l'épreuve de Prausnitz-Kustner : on injecte, sous la peau d'un sujet non sensible, 1/10 de cmc. de sérum d'homme sensibilisé et 24 heures, après, à l'endroit où l'on a injecté le sérum du sujet sensibilisé, on injecte la substance que l'on soupçonne être l'antigène : si la substance est sensibilisante, on constate une congestion intense et une énorme plaque d'urticaire. Cette épreuve a une grande valeur, on peut sensibiliser la peau indifférente et provoquer des réactions d'anaphylaxie locale avec un antigène déterminé.

Woringer, de Strasbourg, a poussé l'expérience encore plus loin en étudiant la sensibilisation au blanc d'œuf de l'enfant : il injecte à un enfant indemne le sérum d'un enfant anaphylactisé contre le blanc d'œuf et au lieu d'injecter l'antigène à l'endroit, où il a fait l'injection préparante, il l'injecte dans la fesse et constate qu'après cette injection à distance, la région injectée par le sérum se congestionne et présente une réaction positive. Cette expérience curieuse prouve que, dans cette anaphylaxie, certaines réactions dépassent de beaucoup nos possibilités de compréhension actuelle : l'antigène subit un phénomène d'attraction vers l'anticorps, et leur réunion engendre l'apotoxine. Mais nous conclurons avec Pasteur-Vallery-Radot : « Plus

on avance dans l'étude de la sensibilisation humaine, plus on s'aperçoit que l'anaphylaxie est la même dans son essence, qu'il s'agisse de l'homme ou de l'animal : chez l'un, comme chez l'autre, il y a production d'anticorps vis-à-vis d'un antigène, anticorps que les recherches biologiques actuelles parviennent à mettre en évidence. »

CHOC TOXIQUE

Le choc toxique est un phénomène qui se rapproche par ses signes du choc anaphylactique, mais la préparation n'est pas nécessaire.

Ce mode réactionnel ne nécessite pas l'intervention forcée d'une substance toxique, mais il faut que cette substance bouleverse un équilibre vital, constitué sous sa forme la plus simple, ce que l'on peut appeler la cause d'une rupture d'homogénéité.

On a décrit des chocs traumatiques à la suite de violents traumatismes, des chocs chirurgicaux à la suite des grandes interventions, et dans tous ces cas, les caractères du choc consistent dans la chute de la tension artérielle, l'accélération du pouls, dans l'apparition de phénomènes de déséquilibre sanguin que nous avons déjà étudiés à l'occasion de l'anaphylaxie.

On pourra provoquer aussi des chocs toxiques soit par injection sous-cutanée de substances hétérogènes, comme les peptones, soit par injections rapides par voie veineuse de substances même non toxiques, comme l'eau distillée par exemple ou le sérum hypertonique glucosé ou salé : c'est le mode de pénétration qui détermine alors le phénomène de choc, et non la substance injectée.

Chez l'homme, le caractère spécial de ce choc consiste dans la brutalité des accidents : à peine l'injection par voie intraveineuse est-elle faite, le malade présente un violent frisson, les extrémités se refroidissent, le pouls s'accélère, le front se couvre de sueur, la température monte à 40°, une cyanose légère bleuit les lèvres, l'état s'aggrave en quelques minutes ; puis le malade, qui a montré en même temps, une chute considérable de tension artérielle et de la torpeur cérébrale, présente de la tachycardie, une respiration profonde et une transpiration profuse, et le tout se termine en une demi-heure par une crise urinaire durant laquelle on peut observer la présence d'albumine. C'est le grand choc.

Ce grand choc ressemble absolument à l'accès paludéen, aussi ABRAMI a-t-il proposé de considérer l'accès paludéen comme l'expression d'un choc à l'égard d'une libération parasitaire.

Comme signes sanguins, on constate la leucopénie, avec mononucléose par suite de la raréfaction des polynucléaires granuleux, le raccourcissement du temps de coagulation et les autres stigmates hématologiques que nous avons étudiés dans l'anaphylaxie.

Nous avons jadis insisté sur l'importance de la leucocytolyse qui accompagne le choc, et pensons que la libération des ferments des polynucléaires, protéases et oxydases, joue un rôle important dans certains signes qui accompagnent le choc, comme l'élimination d'acide urique, l'exaltation des oxydations organiques des amino-acides et des purines.

Au sujet du choc, on a émis différentes conceptions : certains auteurs admettent qu'il s'agit d'une manifestation d'un traumatisme nerveux chimique ; d'autres soutiennent qu'il s'agit d'une influence physique et invoquent la floculation et la colloïdoclasie; pendant la guerre, avec mon maître Pierre DELBET, j'ai étudié le choc chirurgical ; nous l'avions étudié dans les plaies de guerre et l'avions attribué aux autolyses protidiques dont elles étaient le siège : nous constations en effet que le choc était beaucoup moins fréquent, lorsque les amputations étaient faites sans attendre. On pouvait donc admettre que la blessure libérait dans les tissus des peptones, des polypeptides et amino-acides qui entraînaient la réaction brutale de l'organisme. En somme, le choc est donc un mode réactionnel complexe à un antigène dont la raison réside dans une rupture brusque d'équilibre, c'est une réaction défensive d'homogénéité.

LES INTOLÉRANCES

L'intolérance ou l'idiosyncrasie est l'anaphylaxie naturelle. Dans son livre sur l'anaphylaxie, le Pr RICHET étudiant l'hérédité de l'anaphylaxie montre qu'elle peut être léguée par hérédité maternelle et qu'elle provient de la traversée placentaire du sérum de la mère. Cette conception est certes possible, mais elle ne nous explique pas, maintenant que le cadre de l'anaphylaxie s'élargit vers l'intolérance, les intolérances individuelles, les intolérances familiales latérales, et les intolérances raciales. L'intolérance apparait comme un phénomène

beaucoup plus complexe que l'anaphylaxie et qui relève d'une question de constitution : l'intoxication, comme l'a très bien dit TZANCK, porte l'empreinte de la cause, l'intolérance porte l'empreinte du sujet.

C'est le sujet lui-même qui ne supporte pas la substance ; le réactogène agit à petite dose, les réactions sont essentiellement identiques à celles des anaphylactisés. Pour être anaphylactisé, nous avons vu qu'il fallait une constitution spéciale et qu'on pouvait être anaphylactisé sans préparation, si bien qu'entre intolérances, et anaphylaxie, il existe toutes les transitions possibles.

Je n'insisterai pas sur la symptomatologie des intolérances : que ce soient des intolérances respiratoires, digestives ou cutanées avec apparition d'urticaire ou d'eczéma, nous constatons toujours le même mode réactionnel de l'individu avec son incubation et sa crise. Certains sujets, après ingestion de certaines substances intolérées, présentent une période d'attente de 2, 3 jours, avec seulement quelques petits troubles digestifs, et c'est seulement aprés ce temps qu'apparaissent l'urticaire, les manifestations eczématiques, la migraine ou toute une série de réactions qui ont toujours le même caractére chez la même personne : c'est une pathologie individuelle, personnelle qui ne ressemble jamais entiérement à une autre.

On peut, au sujet des intoléranees, faire la même expérience que celle de PRAUSNITZ et KUSTNER, prendre le sang d'un intolérant, le transporter sur un tolérant, injecter la substance intolérée à l'endroit de l'injection et observer une réaction cutanée : l'expérience est la même, le terrain est le même, il s'agit seulement de modalités conditionnelles un peu différentes.

La notion intéressante, c'est qu'à la base de ces réactions, nous trouvons une idée générale, l'idée de la mémoire des cellules, émise par METALNIKOFF, qui a montré son importance en biologie. Le souvenir de la cellule est incontestable et, comme l'a très bien dit TZANCK, il existe une mémoire biologique, la cellule se souvient des circonstances dans lesquelles elle a été touchée par certains antigènes et elle réagit à sa façon lorsqu'elle rencontre une deuxième fois une trace infinitésimale de cet antigène. Et cette phrase du Pr RICHET prévoit bien l'intérêt du problème : « Les souvenirs antérieurs, si variables chez les divers individus, font que l'intelligence de chaque individu est individuelle, personnelle. De même les *souvenirs humoraux*, si l'on peut se servir de cette expression, créent chez chaque

individu une personnalité humorale, tout aussi caractérisée que sa personnalité intellectuelle. » Je crois qu'au texte de RICHET, il faut ajouter une petite variante, car « souvenirs humoraux » ne suffit pas : on comprend mal le souvenir dans un milieu qui ne possède pas de propriété vitale et on envisagerait plus facilement le souvenir dans une cellule comme le leucocyte, le fibroblaste ou la cellule conjonctive, éléments vivants dont nous connaissons en partie du moins le mode réactionnel.

CORRECTIONS THÉRAPEUTIQUES

Ces notions nous conduisent à étudier comment le médecin peut arriver à corriger les différents modes d'anaphylaxies.

Il pourra employer les *corrections anaphylactiques* : c'est la méthode décrite sous le nom d'antigénothérapie ou de tachyphylaxie ou encore de skeptophylaxie, découverte par BESREDKA, après les premières recherches de RICHET. On injecte à un sujet anaphylactisé contre une substance l'antigène en procédant d'une façon très lente : pour du sérum, on injecte par voie sous-cutanée d'abord 1/4 de cmc. puis, une demi-heure après, 2 ou 5 cmc. et enfin après le même temps 20 cmc. Ce mode d'injection préparante transforme le terrain et semble neutraliser la présence de la toxogénine.

Pour les injections intraveineuses, on peut aussi employer la préparation de BESREDKA : on fait 1/2 cmc. sous-cutané, 1 cmc., puis 2 cmc., toujours sous-cutané, ensuite 1/4 de cmc. intra veineux, 1 cmc., 2 cmc. intraveineux et finalement de cette même façon on peut opérer avec le liquide céphalo-rachidien ; dans ces circonstances, le mode de petites répartitions par dose progressive vaccine en quelque sorte le terrain.

On peut faire aussi des anti-anaphylaxies, qui ne soient pas spécifiques, à l'aide d'ingestions de peptones, que l'on a si longtemps recommandées pour lutter contre les anaphylaxies d'origine digestive, d'hyposulfite de soude en injections, ou de carbonate de soude utilisé par RAVAUT. On arrive ainsi à produire de l'anti-anaphylaxie en injectant des substances sans rapport avec l'antigène : on cherche de cette façon à transformer le sujet et le terrain, et à le rendre plus apte à recevoir l'injection déchaînante. C'est ainsi que l'autohémothérapie,

qui ne consiste qu'à réinjecter sous la peau le sang veineux d'un sujet, peut rendre ce sujet inapte à réagir contre une injection contre laquelle il est sensibilisé.

La réaction anti-anaphylactique est surtout une réaction personnelle : le médecin emploiera l'anti-anaphylaxie spécifique et dans les périodes intermédiaires l'anti-anaphylaxie non spécifique, mais surtout il devra étudier son malade.

Car dans ce traitement, il faudra penser au rôle des viscères ; dans les intolérances comme dans les anaphylaxies, les substances déclenchent des réactions d'une extrême brutalité, les barrières périphériques sont traversées et il est impossible d'aller jusqu'à l'élimination par les viscères, foie ou reins, comme pour les substances toxiques : *la pathologie des anaphylaxies et des intolérances est une pathologie de pénétration, ce n'est pas une pathologie de sortie.* Les réactogènes ne sont pas toxiques par eux-mêmes, mais ils ne sont toxiques que parce qu'ils tombent sur un terrain spécial.

Le médecin devra chercher à modifier les caractères de ce terrain et c'est pourquoi on a insisté sur la mise en pratique des traitements hépatiques ou généraux pour préparer ces malades, transformer leur état humoral et les rendre plus inaptes à réagir. On voit, dans cette étude des réactions du terrain, tout l'intérêt que de tels problèmes prennent en biologie moderne ; le médecin ne doit pas se borner à étudier les substances toxiques en elles-mêmes, car dans toute pénétration toxique, comme dans toute pénétration bactérienne, intervient la réaction du terrain : c'est le jeu entre l'entrée de la substance hétérogène d'une part et le mode réactionnel du terrain, qui constitue les raisons de l'état de santé ou de maladie. Mais là comme partout dans l'ordre des traversées, l'organisme défend sa personnalité biologique. Ce qui varie, c'est seulement la rapidité et la brutalité de son système de défense. Le but est le même, les moyens et les effets seuls varient.



TABLE DES AUTEURS CITÉS

P

R

S

TABLE DES MATIÈRES



Poitiers (France). — Société Française d'Imprimerie et de Librairie, 1934.
" Published in France "

AVRIL 1934

MASSON ET Cie
ÉDITEURS — PARIS

Émile SERGENT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

Traité élémentaire d'exploration clinique

Technique et séméiologie

Avec la collaboration de MM. :

Francis BORDET, Paul GEORGE, HAZARD, d'HEUCQUEVILLE,
Camille LIAN, René MIGNOT, OURY, Pierre PRUVOST, RIBADEAU-DUMAS
Émile SERGENT.

(1934). Un volume de 1.176 pages avec 410 figures et 10 planches en couleurs. Broché **120** fr. | Cartonné toile. . . **145** fr.

Il y a quelque vingt ans paraissait, sous le titre *Technique clinique et séméiologie élémentaire*, un petit volume qui grandit et grossit d'année en année et fut le guide de plusieurs générations.

Après plusieurs années de silence, l'ancienne *Technique clinique* reprend la parole. Elle est devenue le « *Traité élémentaire d'Exploration clinique* ».

Ce livre s'attache à préciser la technique des moyens et procédés d'exploration dont dispose actuellement le médecin et la signification des résultats fournis par la mise en œuvre de ces moyens d'exploration : tous les appareils, tous les organes, tous les systèmes, sont étudiés, suivant ces principes. Tous les moyens d'exploration qui sont d'une application classique, aussi bien « au lit du malade » qu'au laboratoire, sont décrits, avec la plus rigoureuse méthode; la valeur séméiologique des troubles qu'ils permettent d'enregistrer est discutée.

Cet ouvrage se propose de guider l'étudiant à ses débuts, et d'aider le médecin praticien dans l'établissement, si difficile parfois, du diagnostic clinique.

M. CHIRAY
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des hôpitaux.

P. CHÈNE
Médecin assistant
à
l'Hôpital Saint-Antoine.

Précis de sémiologie médicale appliquée

(1934). Un volume de 608 pages avec 354 figures (*Collection de Précis médicaux*).
Broché . . . . . . **60** fr. | Cartonné toile. . . . **75** fr.

Ce livre est une initiation à la médecine. Il a pour but de faire l'exposé succinct des groupements symptomatiques les plus usuels actuellement connus, de guider les débutants dans la recherche de leurs causes, en même temps que de les initier au langage de la médecine.

Afin de donner à ce Précis un caractère pratique et didactique, les auteurs adoptent le même plan dans chacune de ses différentes parties. Les perturbations fonctionnelles accusées par les malades sont tout d'abord analysées. C'est orienté par elles que le clinicien est amené à l'examen complet de tel ou tel appareil et qu'il recherche les signes physiques correspondant au dit appareil, qu'il met en œuvre les épreuves fonctionnelles susceptibles de l'interroger. Lorsque ces données ne suffisent pas pour étayer le diagnostic, le médecin demande aux diverses explorations de renforcer ou de suppléer ses sens : qu'il s'agisse de l'enregistrement graphique d'un mouvement ou d'un rythme, de l'étude histologique, bactériologique ou chimique des excrétats ou sécrétats, des investigations endoscopiques ou radiologiques.

A ces trois temps analytiques fait suite la synthèse d'élaboration. Cette phase appartient à la pathologie proprement dite. Les auteurs brossent à larges traits, dans des chapitres de séméiologie appliquée, quelques grands tableaux synthétiques, fondamentaux, pour chaque appareil.

Questions cliniques d'actualité

Quatrième série

LEÇONS PROFESSÉES A LA CHARITÉ

Service du Professeur SERGENT.

(1934). Un volume de 320 pages avec figures . . . . . **50** fr.

Chacune des leçons qui composent cet ouvrage a été faite à l'hôpital par un clinicien connu, sur un sujet qui lui est familier et à propos duquel sa compétence s'est déjà affirmée.

Chacune de ces leçons fournit une documentation très nouvelle sur des sujets d'actualité.

Deuxième série. 1930. Un volume de 344 pages. . . **45** fr.
Troisième série. 1932. Un volume de 302 pages. . . **45** »
La première série est épuisée.

Dr A. MARTINET

Diagnostic clinique

Examens et symptômes

Avec la collaboration de MM. :
DESFOSSES, Georges LAURENS, Léon MEUNIER,
LUTIER, SAINT-CÈNE et TERSON.

SIXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE

Par les collaborateurs,
avec le concours du Dr LUTIER, Secrétaire de la Rédaction.

(1934). 6e édition. Un volume de 1.154 pages avec 867 figures et 8 planches en couleurs.
Broché. . . . . . **120 fr.** | Cartonné toile. . . **145 fr.**

A cette 6e édition ont travaillé les collaborateurs de la première heure, ceux-là mêmes que le Dr Martinet avait choisis pour l'aider dans l'exécution de cet ouvrage.

Si le cadre d'un livre dont l'esprit répondait exactement aux besoins du médecin et dont 80.000 exemplaires ont été vendus en 15 ans, devait être exactement conservé, des modifications plus ou moins importantes et des apports nouveaux ont enrichi la plupart des chapitres.

Une partie de l'ouvrage a été extrêmement remaniée et en certains points entièrement refaite, c'est celle qui est consacrée à la collation des signes et symptômes par *interrogatoire et examens*. On y trouve décrits les moyens actuels d'investigation clinique.

L'autre partie de l'ouvrage, *Séméiologie ou Symptômes*, présente une mise en œuvre synthétique des éléments recueillis au cours de l'examen clinique; elle est marquée de la personnalité de Martinet qui excellait à éveiller l'attention du médecin et à lui permettre de passer par un processus mental d'élaboration, de coordination, d'intégration, du symptôme à la maladie. Les collaborateurs de Martinet n'ont eu à apporter que peu de modifications à cette étude des symptômes qui reste aussi vivante que précédemment.

Maurice LOEPER
Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris.

Thérapeutique Médicale

Thérapeutique expliquée, et basée sur la clinique, dans laquelle on fait connaître la genèse des symptômes pour en diriger le traitement et la valeur physiologique d'un médicament pour le prescrire ou pour l'exclure.

I. — Maladies du Tube digestif *(Épuisé)*.

II. — Aliments Médicaments

Par MM. Labbé, Ch. Richet, R. Legendre, M. Renaud, M. Debray, A. Boutroux, J. Alquier, R. Lecoq, H. Labbé, H. Leclerc, N. Fiessinger, G. Marchal, Ed. Lesné, Mme L. Randouin.

(1930). Un volume de 350 pages. . . . . **45 fr.**

III. — Foie, Glandes endocrines et Nutrition

Avec la collaboration du Dr André Lemaire.

(1931). Un volume de 372 pages avec 55 figures . . . . **50 fr.**

IV. — Poumons et Tuberculose

Par MM. M. Loeper, L. Tanon, R. Turpin, Léon Bernard, L. Nègre et A. Boquet, E. Rist, E. Sergent, H. Busquet, P. Halbron, A. Courcoux, Ch. Richet fils, L. Guinard, M. Villaret.

(1932). Un volume de 380 pages. . . . . **50 fr.**

V. — Peau, Syphilis et Cancer

Par MM. M. Loeper, G. Milian, L. Bory, Cl. Simon, A. Sézary, Ch. Flandin, H. Gougerot, M. Villaret, G. Roussy, Schulmann, R. Proust, E. Peyre, H. Rubens-Duval, Th. Alajouanine.

(1932). Un volume de 404 pages. . . . . **50 fr.**

VI. — Cœur et Sang

Par MM. M. Loeper, A. Lemaire, E. Donzelot, Ch. Aubertin, A. Clerc, G. Marchal, R. Boigey, M. Mouquin, P. Émile-Weil, A. Tzanck.

(1933). Un volume de 312 pages avec 31 figures . . **45 fr.**

VII. — Vaisseaux et Reins

Par MM. M. Loeper, A. Lemaire, M. Debray, A. Zimmern, M. Villaret, Pasteur Vallery-Radot.

(1934). Un volume de 340 pages, avec 28 figures. . . . **50 fr.**

A. RAVINA

L'Année thérapeutique

Médicaments et procédés nouveaux

HUITIÈME ANNÉE 1933

(1934). Un volume de 192 pages . . . . 18 fr.

SEPTIÈME ANNÉE 1932

(1933). Un volume de 176 pages. . . . . 16 fr.

SIXIÈME ANNÉE 1931

(1932). Un volume de 182 pages. . . . . 16 fr.

Comme chaque année à pareille époque, le docteur Ravina apporte aux praticiens un résumé pratique de tous les faits nouveaux d'ordre thérapeutique publiés au cours de l'année 1933 tant en France qu'à l'Étranger. Il expose :

1° Les maladies et symptômes (57 traitements nouveaux);
2° Les techniques et appareils (15 sujets traités);
3° Les médications nouvelles (12 études).

Le but de cet ouvrage est d'une part, de faire connaître aux praticiens des techniques nouvelles d'application immédiate et facile; d'autre part, de leur indiquer les orientations actuelles de certaines méthodes thérapeutiques.

La table alphabétique des matières donne pour chaque matière envisagée les indications et les résultats obtenus.

Edgar ZUNZ
Professeur à l'Université de Bruxelles.

Éléments de Pharmacodynamie spéciale

Étude de l'action des divers médicaments

(1932). Deux volumes grand in-8° formant ensemble 1272 pages, avec 167 figures et 81 tableaux . . . . 190 fr.

Précédemment publié

Éléments de Pharmacodynamie générale

(1930). Un volume de 465 pages avec 83 figures . . . . 75 fr.

M. LANGERON
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris,
Chef des travaux de parasitologie à l'Institut de Médecine coloniale.

Précis de microscopie

(1933). ***5e édition.*** Un volume de 1.205 pages avec 355 figures. (*Collection de Précis médicaux*).
Broché . . . . **86** fr. | Cartonné toile . . . **100** fr.

Nouvelle édition entièrement revue de cet ouvrage unique, indispensable pour les laboratoires d'histologie, de zoologie, de botanique, de parasitologie, de bactériologie, etc. Il fait connaître : 1° Ce qu'est un microscope et comment on peut utiliser les ressources de cet instrument; 2° les méthodes générales de la micrographie; 3° les procédés applicables aux cas particuliers.

A. CALMETTE
Sous-directeur de l'Institut Pasteur.

A. BOQUET et L. NÈGRE
Chefs de service à l'Institut Pasteur.

Manuel technique de microbiologie et sérologie

(1933). ***3e édition** entièrement refondue.* Un volume de 760 pages avec 27 figures et 3 planches en couleurs.
Broché . . . . **50** fr | Cartonné toile . . . **60** fr.

A côté des *techniques générales* et *spéciales* qui servent à l'étude et à la détermination des microbes, les auteurs ont fait une large place à tout ce qui se rapporte à l'*expérimentation sur les animaux*, à *l'analyse des germes, de l'air, de l'eau et du sol*, à *l'hématimétrie*, aux *réactions de déviation du complément et de floculation*, aux *procédés de titrage de l'alexine et des sensibilisatrices.*
Enfin toute une partie de l'ouvrage est consacrée à la *préparation et au titrage des vaccins et des sérums thérapeutiques.*

D. BROCQ-ROUSSEU
Membre de l'Académie de Médecine.

Gaston ROUSSEL
Ancien Président de l'Académie vétérinaire de France.

Le sérum normal

(1933). Un volume de 364 pages avec tableaux. . . **75** fr.

Ce livre indique la méthode de récolte des sérums. Les auteurs donnent une courte définition du phénomène physique envisagé, en se conformant aux règles de la physique moderne. Ils groupent les variations suivant un ordre déterminé : physiologiques expérimentales, et même pathologiques.

Guy LAROCHE
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, Médecin des hôpitaux de Paris.

Examens de laboratoire
du médecin praticien

(1933). *3e édition, entièrement refondue.* Un volume de 492 pages avec 151 figures *(Collection du Médecin Praticien)*. . **50 fr.**

C'est un livre pratique, mettant à la portée de la médecine courante les renseignements que peut journellement fournir le laboratoire à la clinique.

Il permet aux médecins :

1° De demander des examens dans les conditions voulues ; 2° D'interpréter cliniquement le résultat fourni par le bactériologiste ; 3° Pour ceux qui possèdent un petit laboratoire, de faire dans de bonnes conditions des examens simples de clinique courante.

Marcel LABBÉ
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Henri LABBÉ
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris.

F. NEPVEUX
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

Techniques de laboratoire
appliquées aux maladies
de la digestion et de la nutrition

(1932). Un volume de 886 pages avec 135 figures et 6 planches hors-texte en couleurs. . . . . **140 fr.**

Ce livre, écrit en collaboration par un médecin et des techniciens, s'adresse à la fois aux praticiens qu'il met au courant des notions indispensables sur la fonction de nutrition et de digestion et aux travailleurs de laboratoire qui y trouveront les méthodes recommandables pour les analyses du sang et des excrétions, l'établissement des bilans et les mesures du métabolisme.

Maurice VILLARET
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin à l'hôpital Necker.

L. JUSTIN-BESANÇON
Chef de clinique et de laboratoire
à la Faculté de Médecine de Paris

Clinique et thérapeutique hydro-climatiques

(1932). Un volume de 256 pages. . . . . 30 fr.

Ce livre est destiné essentiellement au clinicien qui désire connaître avec précision les bases scientifiques et le maniement de ces traitements si efficaces que sont les cures thermales et climatiques.

Hydrologie expérimentale

(1933). Un volume de 272 pages, avec 149 figures. . 50 fr.

On trouvera dans ce livre une série d'études expérimentales des eaux minérales, sous le contrôle des méthodes physiologiques. Elles permettent : d'une part, d'objectiver les effets biologiques hier encore si mystérieux des sources médicinales; d'autre part, elles autorisent à établir un *étalonnage biologique* des eaux minérales trop complexes pour être étudiées par d'autres techniques en particulier d'ordre chimique.

L. ALQUIER

La cellulite

**Perturbations vaso-motrices. Rétractions tissulaires
Pathologie. Thérapeutique.
Applications médico-chirurgicales.**

(1933). Un volume de 238 pages. . . . . 30 fr.

En dehors des affections bien connues et qui, depuis longtemps, ont acquis droit de cité en nosologie, il est bien des états morbides d'apparence mal définie, de signification difficile à préciser, et qui ne laissent pas d'embarrasser le médecin. Ces états relèvent de la cellulite, terme qui ne veut pas dire maladie des cellules, mais seulement distension pathologique du tissu conjonctif. C'est à la crispation tissulaire sur nodules cellulitiques qu'il faut attribuer nombre de douleurs, de crampes, d'enraidissements, de spasmes, de déviations squelettiques, de gêne des viscères.

BIBLIOTHÈQUE DE THÉRAPEUTIQUE HYDRO-CLIMATOLOGIQUE

Publiée sous la direction du Professeur Maurice VILLARET.

Nouvelle collection de petites monographies.
On trouvera dans chacune d'elles : 1. Des notions générales sur les prescriptions et l'organisation des cures; 2° Les aspects cliniques des affections justiciables du traitement; 3° Le mécanisme d'action de la thérapeutique hydro-minérale; 4° Les indications, contre-indications; 5° La technique.

Etienne CHABROL
Professeur agrégé à la Faculté de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

L'évolution du thermo-climatisme

(1933). Un volume de 168 pages avec 65 figures. . . . 22 fr.

M. VILLARET
Professeur à la Faculté de Paris,
Médecin de l'hôpital Necker.

F. MOUTIER
Chef de laboratoire
à la Faculté de Paris.

Les cures thermales en gastro-entérologie

(1933). Un volume de 140 pages avec 9 figures. . . . 18 fr.

P. NOBÉCOURT
Professeur à la Faculté de Paris,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

G. BOULANGER-PILET
Ancien chef de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Thérapeutique hydro-climatologique en pédiatrie

(1933). Un volume de 195 pages . . . . 22 fr.

A. TZANCK
Médecin des hôpitaux de Paris.

Problèmes théoriques et pratiques de la transfusion sanguine

Indications. Groupes sanguins. Accidents. Technique. Organisation. Hémothérapie. Phylacto-transfusion. Immuno-transfusion.

(1933). Un volume de 212 pages, avec 34 figures. . . **35** fr.

Il importe moins de découvrir chaque jour des indications nouvelles de la transfusion sanguine, que de bien préciser celles qui existent. C'est le but que l'auteur s'est tracé dans ce livre qui contient, en 10 leçons, à l'usage des praticiens, les règles de la transfusion sanguine et ses techniques telles qu'elles découlent de nos connaissances actuelles et de l'expérience de l'auteur.

R. LIÈGE
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Transfusion du sang et immuno-transfusion en pratique médicale

Indications. Résultats. Accidents.

(1934). Un volume de 174 pages avec 15 figures. (*Collection Médecine et Chirurgie pratiques*). . . . . **22** fr.

Maintenant que la transfusion fait partie de la thérapeutique médicale courante, l'auteur montre ce que vaut la méthode et dégage des indications précises, permettant de la manier suivant les cas et d'éviter des accidents; il n'envisage pas ici la transfusion en biologiste, mais en praticien.

Serge JUDINE
Professeur, Chirurgien en Chef du Service de Chirurgie à l'Institut de Traumatologie et de Chirurgie d'urgence.

La transfusion du sang de cadavre à l'homme

Préface du Professeur A. Gosset.

(1933). Un volume de 150 pages, avec graphiques. . **24** fr.

Giovanni LORENZINI
Professeur de Chimie biologique à la Faculté de Médecine
de l'Université Royale de Milan.

Leçons sur l'alimentation

Physiologie, Régimes

(1933). Un volume de 326 pages. . . . . 36 fr.

Ce livre offre au praticien un résumé des notions de biochimie qui ont trait à l'étude clinique de l'alimentation, c'est-à-dire des notions indispensables pour comprendre les déviations du métabolisme d'où proviennent certains troubles de la nutrition, et les modifications du régime nécessaires pour les éviter et les réparer.

Jean LA BARRE
Chargé de cours à l'Université de Bruxelles.

Diabète et insulinémie

Préface du Professeur E. Zunz.

(1933). Un volume de 284 pages, avec 45 figures. . . . 40 fr.

Cet ouvrage est un exposé critique de nos connaissances actuelles relatives aux variations physiologiques et pathologiques de l'insulinémie. On y trouvera les notions expérimentales qui font de l'étude des variations de l'insulino-sécrétion la base de la thérapeutique anti-diabétique.

Marcel LABBÉ
Professeur à la Faculté de Paris.

M. FABRYKANT
Assistant à la clinique médicale de la Pitié.

Le phosphore

Techniques chimiques. Physiologie. Pathologie. Thérapeutique.

(1933). Un volume de 396 pages, avec 79 tableaux. . 55 fr.

Monographie complète sur cette substance dont le rôle est considérable dans l'organisme. On y trouvera les techniques de dosage appliquées aux différentes affections (hépatiques, diabétiques, ostéopathiques), ainsi qu'une étude détaillée du phosphore en pathologie et en thérapeutique.

Gustave ROUSSY
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

Roger LEROUX *Charles OBERLING*
Professeurs agrégés à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis d'Anatomie pathologique

(1933). Deux volumes formant ensemble 1.344 pages, avec 582 fig. et 4 planches hors texte en couleurs (*Collection de Précis médicaux*). Brochés . . **160** fr. | Reliés toile . . **175** fr.

Afin de donner à l'enseignement toute sa valeur et lui permettre de concourir efficacement à l'enseignement de la pathologie médicale et chirurgicale, les auteurs se sont attachés à l'exposé des grands processus morbides qui se retrouvent identiques à eux-mêmes dans tous les tissus et dans tous les organes.

L'étude approfondie de ces processus, qui se retrouvent sous les différentes formes pathologiques, a été ainsi mise au premier plan et, renonçant à la division classique en *Anatomie pathologique générale* et *spéciale*, ce Précis situe les affections propres aux divers organes dans le cadre des phénomènes généraux, dont ils forment, en quelque sorte, l'illustration.

J. DELMAS
Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier.

G. LAUX
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Anatomie médico-chirurgicale du système nerveux végétatif

Sympathique et Parasympathique

Préface du Professeur Pierre DUVAL.

(1932). Un volume grand in-8° de 266 pages avec 101 schémas et 15 planches hors texte. Broché. **80** fr. | Relié toile. **100** fr.

Ce livre envisage la totalité du système nerveux végétatif ; c'est une étude d'ensemble orientée dans le sens des applications médico-chirurgicales.

H. ROUVIÈRE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

Anatomie des lymphatiques de l'homme

(1932). Un volume grand in-8° de 490 pages, avec 120 figures
Broché. . . . . . **130 fr.** | Relié toile. . . . . **150 fr.**

Le système lymphatique constitue une voie d'invasion et de propagation suivie dans l'organisme par les agents pathogènes de certaines maladies infectieuses et notamment du cancer. Sa connaissance approfondie est indispensable à tous les médecins pour comprendre nombre de processus pathologiques et à tous les chirurgiens et radiologues pour intervenir aussi bien sur les canaux lymphatiques que sur les ganglions.

Cet ouvrage, synthèse des recherches effectuées par l'auteur, précise la topographie et la connexion des ganglions, en relation avec les différents organes et aussi celle des vaisseaux lymphatiques.

H. ROUVIÈRE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

Anatomie humaine

descriptive et topographique

TROISIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE

Tome I . — **Tête, Cou, Tronc.** 1.112 pages, 610 figures.
Tome II. — **Membres, Système nerveux central.** 692 pages, 428 figures.

(1932). Deux vol. grand in-8° formant 1.803 pages, avec 1.108 fig. en noir et en couleurs. Brochés. **325 fr.** | Reliés toile. **375 fr.**

En trois volumes reliés *(pour l'étranger)*. . . . . **400 fr.**

J. DUCUING

Professeur à la Faculté de Médecine,
Directeur du Centre anticancéreux de Toulouse.

Précis de cancérologie

(1932). Un volume de 1260 pages, avec 516 figures.
Broché. . . . . . **125** fr. | Cartonné toile . . . **140** fr.

(*Collection de Précis médicaux.*)

Le but de ce Précis est de réunir les notions simples sur l'état du problème du cancer et l'exposé clinique complet relatif aux tumeurs malignes.

L'ouvrage est divisé en deux parties. La première est l'étude du cancer au point de vue étiologique, anatomo-pathologique, clinique, pathogénique et thérapeutique. Rien de ce qu'on doit savoir sur ces généralités, et en particulier sur ce qui concerne le radium, les rayons X et tous les agents physiques utilisés actuellement contre le cancer, n'y est omis. Les questions les plus difficiles de la radio-biologie, de la radio-activité, les techniques et les mesures radiothérapiques et curiethérapiques y sont exposées.

Dans la deuxième partie de l'ouvrage, les différents cancers sont exposés d'une manière complète en tenant compte des acquisitions modernes qui se rapportent à leur *diagnostic* et *à leur traitement*.

Jean GOSSET

Le Cancer du Côlon droit

Étude anatomo-chirurgicale

(1933). Un volume de 326 pages avec 45 figures et 28 planches hors texte . . . . **50** fr.

Cet ouvrage repose à la fois sur l'étude de cinquante observations inédites représentant la statistique intégrale du Professeur Gosset et sur une discussion approfondie de l'évolution actuelle de la Chirurgie colique en France et à l'étranger. Dans ce travail, essentiellement consacré à la thérapeutique chirurgicale des cancers du côlon droit, l'auteur précise des faits anatomiques, des indications opératoires, ainsi que la valeur de certaines techniques. Il est appelé à rejeter des théories courantes, à démasquer les déformations insensibles qu'ont subies des conceptions anciennes, à rejeter des conclusions parfois hâtives, et à rappeler des enseignements un peu oubliés.

P. RHÉAUME
Professeur à l'Université de Montréal, Chirurgien de l'Hôtel-Dieu,
Chirurgien en chef de l'hôpital de Saint-Luc.

Technique chirurgicale

Estomac et Duodénum

(1932). Un volume de 266 pages, avec 234 figures . . . **50 fr.**

I. Évolution des techniques fondamentales de la Chirurgie. — II. Considérations générales sur l'anesthésie. — III. Anatomie topographique de l'estomac. — IV. Préparation du malade. — V. Gastropexie. Gastrostomie. — VI. Gastro-entérostomie. — VII. Excisions gastriques. — VIII. Gastrectomies termino-terminales. — IX. Gastrectomies avec anastomose gastrojéjunale. — X. Gastrectomie totale, thoraco-laparotomie. — XI. Pyloroplastie. Pylorotomie sous-muqueuse. — XII. Duodénostomie. — XIII. Duodéno-jéjunostomie. — XIV. Gastro-pyloro-duodéno-entérostomie. — XV. Exclusion du pylore. — XVI. Cholédocotomie transduodénale.

Cinquante techniques chirurgicales de Henry Delagenière

Recueillies et rédigées par
Yves DELAGENIÈRE
(du Mans)

(1932). Un volume de 316 pages et 63 figures. . . . **50 fr.**

A côté des précisions que l'on trouve à chaque page, ce livre renferme des chapitres entiers sur des procédés très personnels à Henry Delagenière : tels le chapitre des gastrectomies, où l'on retrouve le procédé simple et sûr de la gastro-entérostomie à deux seuls fils circulaires ; le chapitre de l'amputation du rectum avec le si intéressant drainage sus-pubien entièrement sous-péritonéal, dit drainage en cheminée ; le chapitre de la prostatectomie périnéo-sus-pubienne, qui permet l'ablation large et sûre du cancer prostatique ; — tels encore les procédés de suture étanche avec drainage séparé latéral de l'abdomen, de désinvagination du boudin rectal sur les doigts de l'aide, d'hystéropexie chez les femmes âgées par fixation directe du corps utérin ; — telle l'incision pour la néphrectomie para-péritonéale, etc.

Dr LECERCLE
Membre correspondant de la Société nationale de Chirurgie de Paris,
Professeur à la Faculté de Médecine de Damas.

Éléments de chirurgie

(1932). Un volume grand in-8° de 812 pages avec 493 figures.
Broché. . . . 100 fr. | Relié toile. . . 125 fr.

Manuel élémentaire de chirurgie en 100 leçons distinctes, embrassant chacune l'ensemble d'une question et formant par leur réunion un exposé à peu près complet des connaissances chirurgicales actuelles. Ce livre n'expose pas les seuls principes généraux de la chirurgie, il explique d'une façon concrète pourquoi on opère, les principes et souvent les moyens de technique, les résultats à attendre. Il fait comprendre pour chaque question abordée les mobiles et les moyens de la chirurgie.

Ce livre a été écrit pour les étudiants ; il leur permettra de mettre au point dans leur esprit l'enseignement de l'hôpital, avant d'aborder les ouvrages plus spéciaux de Pathologie ou de Technique chirurgicales; pour les médecins non spécialisés en chirurgie, c'est une mise au point très claire des idées actuelles sur les maladies chirurgicales essentielles.

P. L. MIRIZZI
Professeur à la Faculté de Médecine de Cordoba (Argentine).

La cholécystectomie sans drainage

Cholécystectomie idéale

(1933). Un volume de 108 pages avec 71 figures. . . 28 fr.

Fréquemment, après la cholécystectomie, les opérés continuent à souffrir. Suivant l'auteur, la cause des échecs doit être recherchée dans l'emploi systématique du drainage après la cholécystectomie et, dans ce fait méconnu que la maladie est souvent, non plus une cholécystopathie, mais bien une cholangiopathie.

Le principal objet de ce livre est d'indiquer comment, à l'aide de la *cholangiographie au cours de l'opération*, le chirurgien pourra sélectionner les cas pour lesquels la cholécystectomie idéale est indiquée. On y trouvera ainsi certains détails de technique indispensables.

H. MONDOR

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'hôpital Bichat.

Diagnostics urgents

Abdomen

DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REMANIÉE

(1933). Un volume de 1065 pages avec 276 figures dont 39 planches. Broché. **125 fr.** | Relié toile . . . . **145 fr.**

En deux volumes reliés (*pour l'étranger*). **160 fr.**

« Il y a trois ans à peine que paraissait la première édition de ce livre dont le succès devait être foudroyant et dépasser toutes les espérances. Il devint immédiatement le livre classique pour les étudiants préparant les concours, le livre de chevet pour les praticiens, une source magnifique de documentation pour les chirurgiens de carrière. Il s'adressait donc à la fois à l'ensemble du corps médical et chirurgical, et jeunes et anciens pouvaient le consulter avec un égal profit; sa notoriété fut grande non seulement en France, mais encore à l'étranger où ce livre est maintes fois cité dans les discussions portant sur les syndromes abdominaux aigus. »

« Si rarement un ouvrage de pathologie connut pareil succès, rarement un succès fut aussi mérité car, par sa forme originale, et personnelle, par l'élégance de son style, par la richesse de sa documentation, Mondor devait d'emblée atteindre la perfection. » (Extrait de *La Presse médicale*, Paris).

Il convient de signaler aux médecins et praticiens auxquels ce livre est destiné, qu'il contient l'exposé des signes cliniques bien contrôlés, des gestes simples, qu'ils devront exécuter en présence de l'abdomen aigu, afin de permettre au chirurgien d'intervenir en temps utile.

Ils trouveront dans cet ouvrage l'étude complète des péritonites aiguës, de l'appendicite aiguë, des ulcères perforés, des péritonites biliaires, des perforations intestinales typhiques, des péritonites à pneumocoques et à streptocoques, des péritonites tuberculeuses aiguës. — Puis l'étude des plaies et contusions de l'abdomen, les hémorragies intra-péritonéales, les occlusions intestinales (invagination, volvulus, iléus biliaire, appendicite et occlusion).

Cette deuxième édition comporte 200 pages et 31 figures nouvelles.

Louis TIXIER
Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Lyon.

Charles CLAVEL
Chef de clinique chirurgicale
à la Faculté de Lyon.

Les grandes hémorragies gastro-duodénales

Étude médico-chirurgicale

(1933). Un vol. de 340 pages avec 56 figures en hors texte. **45 fr.**

L. BÉRARD
Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine
de Lyon.

P. MALLET-GUY
Chef de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine
de Lyon.

Exploration fonctionnelle des voies biliaires et chirurgie

(1932). Un volume de 362 pages avec 86 figures. . . . 68 fr.

La chirurgie des voies biliaires peut désormais s'appuyer sur des méthodes nouvelles d'exploration parmi lesquelles le tubage duodénal et la cholécystographie occupent la première place. Cette nouvelle chirurgie considérant bien moins anatomiquement la lésion à enlever que le trouble fonctionnel à redresser, évite la cholécystectomie systématique et rend aux opérations conservatrices des indications plus étendues.

Le but de cet ouvrage est de développer cette collaboration de l'exploration fonctionnelle des voies biliaires et de la chirurgie. Les auteurs ont poursuivi sur un nombre important de malades l'analyse physiologique des syndromes des voies biliaires, par toutes les méthodes que leur offrait la technique séméiologique moderne. Le résultat de ces travaux présente un intérêt considérable pour la clinique.

L. BÉRARD
Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine
de Lyon.

M. PATEL
Professeur à la Faculté de Médecine
de Lyon.
Chirurgien des hôpitaux.

Formes chirurgicales de la tuberculose intestinale

(1933). Un volume de 254 pages avec 69 figures. . . . 50 fr.

Les auteurs précisent les relations entre les formes cliniques de la tuberculose de l'intestin et l'infection tuberculeuse en général, soit en ce qui concerne les types ulcéreux, cicatriciels, avec ou sans lésions spécifiques, soit en ce qui concerne les troubles fonctionnels intestinaux dus à la toxi-infection bacillaire, sans localisations apparentes de lésions de l'intestin.

Ce travail a pour base la physiologie pathologique des voies digestives. Si la thérapeutique chirurgicale s'est peu modifiée dans ses possibilités, dans ses techniques, et dans son champ d'action, on connaît mieux la physiologie pathologique des voies digestives ainsi mutilées ou détournées de leurs fonctions normales. Ceci permet au chirurgien de varier son traitement suivant le siège ou l'étendue des lésions suivant aussi l'état général du sujet qui en est porteur.

R. LERICHE
Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

P. STRICKER
Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'artériectomie dans les artérites oblitérantes

Étude expérimentale et thérapeutique

(1933). Un volume de 198 pages avec 78 figures. . . . **40 fr.**

Indépendamment de l'intérêt que présente en thérapeutique cet ouvrage puisqu'il précise les indications de l'artériectomie immédiate dans plusieurs cas bien définis, il soulève un grand problème celui du mécanisme des actions vaso-motrices et remet en chantier nos idées sur la vaso-motricité.

Bien qu'il y ait encore beaucoup de points obscurs qui gênent dans les indications thérapeutiques chez l'homme, on peut dire aujourd'hui qu'il y a mieux à faire devant un artéritique, que d'attendre l'heure de l'amputation. Nous avons vraiment pour les artéritiques une thérapeutique conservatrice éprouvée et à base expérimentale sûre. On la trouvera exposée dans cet ouvrage.

Marc ISELIN
Ancien Interne des hôpitaux.

Chirurgie de la main

Plaies - Infections - Chirurgie réparatrice

Préface du Professeur Ch. LENORMANT.

(1933). Un volume de 340 pages avec 111 figures . . . **55 fr.**

Cet ouvrage est le deuxième de l'auteur sur le même sujet; en 1928, il avait fait paraître un petit livre succinct, accueilli avec beaucoup de faveur, car c'était le seul, dans la littérature mondiale qui traitait l'ensemble des questions relatives à la main : plaies, infections, réparation.

Le livre du docteur ISELIN a été écrit *pour les praticiens*, car tout l'avenir de ces lésions si fréquentes et, au début, souvent si minimes, dépend dû traitement initial, qui, dans les trois quarts des cas, peut être conduit en toute sécurité par un médecin, à condition qu'il veuille bien se plier à l'étude patiente et attentive des techniques que l'on trouvera décrites avec la plus grande précision, et illustrée par de nombreux schémas.

R. LEDOUX-LEBARD
Chargé de Cours de Radiologie clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Radiologiste des hôpitaux.

Manuel de Radiodiagnostic clinique

(1933). Un volume grand in-8° de 1056 pages avec 1143 figures.
Broché. . . . . . 230 fr. | Cartonné toile . . . 250 fr.

En deux volumes reliés *(pour l'étranger)* . . . . . 260 fr.

Pour interpréter une radiologie, il faut, par une inspection soigneuse et réfléchie, observer tous les détails de l'image, mais pour les comprendre et pour en tirer toutes les déductions, il est nécessaire que le médecin, et surtout le radiologiste, ait acquis une éducation spéciale et puisse se reporter à un ouvrage d'ensemble pour y puiser les renseignements nécessaires.

C'est ce livre que donne aujourd'hui M. R. Ledoux-Lebard. Il comprend plus de 1000 pages au cours desquelles sont exposés avec précision tous les renseignements que peut apporter au clinicien, le radio-diagnostic, pour les divers organes du corps humain. Une iconographie d'une exceptionnelle richesse puisqu'elle comprend 1143 figures, la plupart originales, illustre les résultats et permet, par des légendes clairement rédigées, de saisir le point particulier que montre le document reproduit. On trouvera dans cet ouvrage un guide pour l'interprétation des radiographies. Un bref exposé des techniques courantes et des procédés spéciaux d'exploration rappellera immédiatement la position et l'incidence nécessaires.

Ni trop concis, ni trop étendu, « manuel » au sens véritable du mot, *ce livre rassemble toutes les notions aujourd'hui classiques de radiodiagnostic envisagées dans ses branches les plus diverses.*

Bibliothèque de films radiographiques

Publiée sous la direction
de MM. H. BÉCLÈRE et P. PORCHER

La Bibliothèque de Films Radiographiques comprend, groupés par séries, tous les films radiographiques utiles à la compréhension de la science médicale, soit actuellement 44 séries dont 21 viennent de paraître. Les films peuvent être examinés *soit directement*, par transparence, tenus en face d'un papier blanc bien éclairé ; — *soit par projection* avec n'importe quel appareil d'agrandissement.

Chaque série comprend 3 bandes de 10 images chacune, accompagnées d'une notice explicative.

Prix de chaque série . . . . 25 fr.

Tuberculose osseuse

et ostéo-articulaire

PAR

Étienne SORREL
Chirurgien de l'hôpital Trousseau,
Ancien chirurgien en chef de l'hôpital maritime de Berck.

Mme SORREL-DÉJERINE
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

(1932). Un volume grand in-4° (25×32) de 514 pages avec 640 figures, relié toile. . . . . **350 fr.**

En deux volumes reliés *(pour l'étranger)* . . . . . **380 fr.**

ATLAS DE RADIOGRAPHIE OSSEUSE

I. Squelette normal

PAR

G. HARET *A. DARIAUX*
Électro-Radiologistes des hôpitaux de Paris.

Jean QUÉNU
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

(1932). **2e édition.** Un volume grand in-4° (25×32) de 186 pages avec 149 figures, relié toile . . . . **200 fr.**

II. Squelette pathologique

Lésions traumatiques

PAR

G. HARET *A. DARIAUX*
Jean QUÉNU

Lésions non traumatiques

PAR

Étienne SORREL *Mme SORREL-DÉJERINE*

(1931). Un volume grand in-4° de 344 pages avec 897 figures dont 519 radios et 378 grand schémas, relié toile . . **280 fr.**

En deux volumes reliés *(pour l'étranger)* . . . . . **310 fr.**

J. SABRAZÈS
Professeur à la Faculté de Médecine.

G. JEANNENEY
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

R. MATHEY-CORNAT
Électro-radiologiste des hôpitaux.

Les Tumeurs des os

Tumeurs bénignes. — Tumeurs malignes. — Tumeurs à cellules géantes. — Kystes osseux. — Dystrophies ostéokystiques.

(1932). Un volume de 437 pages avec 165 figures . . . **80 fr.**

Avant-propos. Historique. Étiologie générale, notions de radiosensibilité. Classification. — I. *Tumeurs bénignes des os.* Chondromes. Ostéomes et exostoses. Fibrome, lipomes, myxomes et angiomes des os. — II. *Tumeurs des os à cellules géantes. Kystes des os. Ostéite fibreuse.* —III. *Tumeurs malignes des os primitives et secondaires.* Sarcome ostéogénique. Sarcome d'Ewig. Angio-endothéliomes. Endothéliomes multiples des os. Chloro-myéliomes. Fibro-sarcome périostique. Tumeurs osseuses secondaires par contiguïté. Tumeurs osseuses métastiques.

R. DANIS
Professeur de Clinique chirurgicale à l'Université de Bruxelles.

Technique de l'ostéo-synthèse

Étude de quelques procédés

(1932). Un volume de 162 pages avec 149 figures . . . **55 fr.**

G. MAURIC
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
et de l'Hôpital Maritime de Berck.

Le disque intervertébral

**Physiologie. Pathologie.
Indications thérapeutiques.**

Préface de Pasteur Vallery-Radot.

Un volume de 195 pages avec 46 figures. . . . . . . **35 fr.**

Henri HARTMANN
Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris.

Gynécologie opératoire

(1933). *2e édition refondue.* Un volume de 586 pages, avec 478 figures . . . . **110** fr.

Cet ouvrage fondamental contient les méthodes d'examen et les traitements surtout chirurgicaux des affections des organes génito-urinaires de la femme, ainsi que la petite gynécologie courante. Dans cette édition refondue, l'auteur a fait une large place aux procédés utilisés actuellement en gynécologie, ainsi qu'aux méthodes nouvelles de traitemont.

Gaston COTTE

Chirurgie du sympathique pelvien en gynécologie

(1932). Un volume de 320 pages, avec 38 figures. . . . **45** fr.

Après avoir rappelé la constitution anatomique et les rapports du sympathique pelvien, l'auteur décrit la technique des différentes interventions proposées pour agir soit sur les plexus péri-artériels, soit sur les plexus viscéraux, soit encore sur la chaîne ou les rameaux communicants lombo-sacrés. Il étudie les bases anatomiques ou physiologiques de ces interventions, en s'appliquant à montrer leurs effets physiologiques, ce qui l'amène à exposer leurs indications générales.

Puis, c'est une étude détaillée des résultats obtenus dans le traitement des douleurs pelviennes liées aux cancers du col inopérables, de la dysménorrhée, de la dyspareunie et du vaginisme, des névralgies pelviennes dites essentielles, de la cystalgie, des leucorrhées et des hydrorrhées rebelles, des troubles du sens génital, du prurit vulvaire et périnéal, et de quelques autres affections de l'appareil génital.

Henri VIGNES
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

La durée de la grossesse et ses anomalies

(1932). Un volume de 98 pages (*Collection médecine et chirurgie pratiques*, n° 61). . . . . **15** fr.

Pathologie de l'Appareil circulatoire

Cœur et Vaisseaux

(FASCICULE X DU NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE)

publié sous la direction de MM.
G.-H. ROGER, Fernand WIDAL, P.-J. TEISSIER

Tome I (1933). — **Cœur** (1re partie). 992 pages, 510 figures, 2 planches en couleurs, relié ½ toile. . . . . . . **135 fr.**
Tome II (1933). — **Cœur** (2e partie). 778 p., 123 fig., relié **115 fr.**
Tome III (1933). — **Vaisseaux**, 720 pages, 130 figures, 8 planches en couleurs, relié ½ toile. . . . . . . **115 fr.**

G. DELATER

Les maladies des veines

et leur traitement

Avec la collaboration de MM. R. HUGEL, J. SAIDMAN, J. DURAND-BOISLÉARD, M. CHAILLY, et L. SAUVÉ, chirurgien des hôpitaux de Paris.

(1932). Un volume de 372 pages. . . . . **45 fr**

Camille LIAN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Tenon.

L'Angine de poitrine

Formes cliniques
Traitement médical et chirurgical

Avec la collaboration de MM. A. BLONDEL, G. HURET, M. MARCHAL
Assistants de l'hôpital Tenon
et H. WELTI
Chirurgien des hôpitaux.

(1932). Un volume de 430 pages, avec 34 figures. . . . **55 fr.**

Étienne CHABROL
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

Les Ictères

(1933). Un volume de 524 pages avec 72 figures . . . . **75 fr.**

L'auteur a consacré les deux tiers de son ouvrage à une étude analytique, ayant pour têtes de chapitres : Les *ictères du nouveau-né*, les *ictères familiaux et congénitaux*, les *anémies pernicieuses ictérigènes*, les *ictères de la grossesse*, les *ictères toxiques*, les *ictères des syphilitiques*, la *spirochétose* et les *ictères infectieux*, l'*ictère catarrhal* et l'*ictère émotif*, le *diagnostic des ictères infectieux*, les *ictères des lithiasiques*, les *pancréatites avec ictère*, les *ictères chez les cirrhotiques*, le *diagnostic des ictères par obstruction chronique du canal cholédoque*, les *ictères graves*. Une riche bibliographie renforce l'argumentation de ces différents paragraphes.

La dernière partie du volume est exclusivement réservée à l'*étude thérapeutique des ictères.*

Ed. BENHAMOU
Médecin des hôpitaux d'Alger.

L'Exploration fonctionnelle de la Rate

Diagnostic et traitement des Syndromes spléniques

(1933). Un volume de 252 pages, avec 103 figures . . . **50 fr.**

NEMOURS-AUGUSTE
Radiologiste de l'hôpital Paul Brousse.

Radiologie de la vésicule biliaire

Étude anatomique fonctionnelle et chimique

Préface du Professeur Roussy.

(1934). Un volume de 186 pages avec 102 figures et 27 planches hors texte . . . . **45 fr.**

R. BENSAUDE
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Maladies de l'intestin

SÉRIE I

Exploration-Constipation-Diarrhée
Syphilis gastro-intestinale
Traitement hydrominéral

Avec la collaboration de L. RIVET et A. CAIN, BARADUC, GODARD, GUÉNAUX, LIÈVRE, OURY, STIEFFEL, TERRAIL, VASSELLE ET GILBERT-DREFUS.

(1931). Un volume de 346 pages, avec 97 figures. . . . **55** fr.

SÉRIE II

Diverticule, Mégacôlon, Dysenterie, Côlites infantiles, Diagnostic de l'appendicite chronique, Tuberculose, Cancer, Traitement bismuthé dans les affections gastro-intestinales

Avec la collaboration de A. CAIN et M. LELONG, BOLTANSKI, COTTET, GUÉNAUX, HILLEMAND, LIÈVRE, O. MONOD, MÉZARD, OURY, RACHET, TERRAIL, VASSELLE.

(1932). Un volume de 496 pages, avec 156 figures. . . **70** fr.

SÉRIE III

Sous presse

Maladies de l'Anus et du Rectum

E. LEURET
Professeur à la Faculté de Médecine.
Médecin-chef du Sanatorium des Hospices.

J. CAUSSIMON
Médecin du Sanatorium
des Hospices de Bordeaux.

Les réactions du tissu pulmonaire dans la tuberculose

Etude expérimentale et interprétation

(1933). Un volume de 86 pages avec 55 figures en hors-texte *(Bibliothèque de Phtisiologie)*. . . . . **30 fr.**

Ce travail fait ressortir le rôle capital des réactions alvéolaires dans la constitution et dans l'évolution des lésions pulmonaires tuberculeuses; les auteurs, après avoir repris cette étude au point de vue expérimental, montrent dans quelle mesure les conclusions de leurs expériences peuvent aider à interpréter le mécanisme des lésions pulmonaires tuberculeuses chez l'homme. Ils sont ainsi conduits à concevoir, à côté de la tuberculose pulmonaire « *maladie générale infectieuse* », la tuberculose « *maladie parasitaire* ».

Étienne BURNET
de l'Institut Pasteur,
Secrétaire de la Commission de la tuberculose
de la Société des Nations.

Prophylaxie de la tuberculose

Applications en Europe

(1933). Un volume de 376 pages avec 25 figures *(Bibliothèque de Phtisiologie)*. . . . . **65 fr.**

Le but de ce livre n'est pas de présenter un tableau de la tuberculose sous tous ses aspects, ni de proposer une solution pour les innombrables questions qui sont encore débattues. Son but est surtout dynamique. Quelle orientation devons-nous donner à la lutte contre la tuberculose, d'après nos connaissances théoriques et les applications que nous en avons déjà faites ? Dans quelle mesure pouvons-nous prévenir et guérir ? Quels résultats devons-nous espérer ?

B. LE BOURDELLÈS
Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

J. JALET

La Tuberculose du lobe azygos

(1933). Un volume de 160 pages avec 70 figures (*Bibliothèque de Phtisiologie*) . . . . **40 fr.**

Émile SERGENT
Membre de l'Académie de Médecine.

Les réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte

Conditions de leur polymorphisme anatomo-clinique

(1933). Un volume de 228 pages, avec 27 planches hors texte . . . . 34 fr.

Ce livre groupe les publications personnelles de l'auteur qui marquent les étapes successives de la conception qu'un phtisiologue peut se faire aujourd'hui de l'évolution clinique générale de la tuberculose et des conditions qui régissent la pathologie et les processus anatomo-cliniques des réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte.

A. FONTÈS
Professeur à l'Institut Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).

L'Ultravirus tuberculeux

Nouvelles acquisitions sur la biologie du virus tuberculeux et sur la pathogénie de l'infection tuberculeuse

(1932). Un volume de 108 pages avec 5 planches hors texte en couleurs . . . . 28 fr.

Jean VALTIS
Professeur de Phtisiologie à l'Université d'Athènes,
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.

Le Virus tuberculeux

(1932). Un volume de 242 pages (*Bibliothèque de Phtisiologie*) . . . . 36 fr.

L'auteur qui est à la fois clinicien et bactériologiste donne dans ce livre un développement particulier aux méthodes de diagnostic de l'infection bacillaire et aux questions de l'allergie et de l'immunité.

Une partie de l'ouvrage est consacrée à l'étude de la prémunition par le B. C. G., à son mode d'application et aux résultats qu'elle a donnés.

COMITÉ NATIONAL DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

L'armement antituberculeux français

Introduction de MM. Léon BERNARD et G. POIX.

(1934). *3e édition.* Un volume de 245 pages. . . . . 26 fr.

F. PARODI
Agrégé de l'Université de Milan,
Ancien assistant au Sanatorium Mangini à Hauteville.

La Mécanique pulmonaire

Adapté par P. LEFÈVRE. — Préface de F. DUMAREST

(1933). Un volume de 224 pages, avec 53 figures. . . . 36 fr.

Œuvre originale dont devront désormais tenir compte tous les nouveaux ouvrages sur le pneumothorax. La base des recherches de l'auteur est la suivante : Le poumon est un organe dont la fonction est essentiellement mécanique et qui, malade, est justiciable de traitements mécaniques. Si nous voulons rationaliser nos idées et nos méthodes, appliquons-lui les lois connues de la physique et de la mécanique qui régissent les corps de sa catégorie, qui sont les solides élastiques.

L. BÉRARD
Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Lyon.

F. DUMAREST
Médecin en chef
du Sanatorium Mangini à Hauteville.

DESJACQUES
Chirurgien des Hôpitaux de Lyon.

La Phrénicectomie

(1933). Un volume de 114 pages, avec 19 figures et 17 planches hors texte avec schémas. . . . . 30 fr.

Traité de médecine des enfants

Publié sous la direction de MM. :

P. NOBÉCOURT L. BABONNEIX

Secrétaires de la Rédaction :

J. CATHALA J. HUTINEL

5 volumes grand in-8 (17 cm. × 25) formant ensemble 4896 pages de texte avec 1521 figures et 4 planches en couleurs, brochés ou reliés tête dorée.

Tome I (988 pages) : **Table générale des matières. — Maladie de la nutrition de la croissance. — Pathologie des glandes endocrines.**

Tome II (960 pages) : **Les infections. — Maladies du sang. — Affections des organes hématopoïétiques.**

Tome III (1088 pages) : **Affections de l'appareil circulatoire. — Affections de l'appareil respiratoire. — Affections de l'appareil digestif** (début).

Tome IV (960 pages) : **Affections de l'appareil digestif** (fin). **— Affections de l'appareil génito-urinaire. — Intoxications. — Affections des os. — Dermatologie. — Ophtalmologie. — Psychiatrie.**

Tome V et dernier (900 pages) : **Neurologie. — Thérapeutique infantile. — Table alphabétique générale des matières.**

Prix de chaque volume :

Broché. . . . . . **150** fr. | Relié. . . . . **170 fr.**

Prix de l'ouvrage complet (5 volumes) :

Broché. . . . . . **750** fr. | Relié . . . . **850** fr.

Les prix ci-dessus sont ceux des volumes pris à Paris.

FRAIS D'ENVOI PAR VOLUMES A AJOUTER AUX PRIX CI-DESSUS POUR EXPÉDITION EN FRANCE ET A L'ÉTRANGER

Départements, colonies et pays appliquant le tarif français. **7** fr.
Etranger demi-tarif. . **12** fr. | Etranger plein tarif . . **20** fr.

P. NOBÉCOURT

Professeur de Clinique médicale des enfants à la Faculté de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Clinique médicale des enfants

Le clinicien met en scène le malade; il réveille son histoire, l'observe, l'examine, l'analyse, expose les méthodes mises en œuvre pour porter un diagnostic, les difficultés rencontrées, les hésitations, les traitements et tire du fait particulier les enseignements d'ordre général qu'il comporte.

Volume 10. — Maladies infectieuses (2e série)

Rougeole, Scarlatine, Coqueluche, Pneumococcies, Streptococcies, Purpura infectieux, Méningites à méningocoques, à bacilles de Pfeiffer, Maladie de Heine-Médin, Paludisme.

(1933). Un volume de 430 pages avec 139 figures. . . **60** fr.

Volume 11. — Appareil digestif - Abdomen

1934. Un volume de 408 pages avec 109 figures. . . . **60** fr.

Précédemment publiés

1. **Appareil respiratoire** (1re série), 1930. . . . . . **50** fr.
2. **Appareil respiratoire** (2e série), 1930. . . . . . **60** fr.
3. **Appareil circulatoire**, 1925 . . . . *épuisé.*
4. **Nutrition et croissance**, 1926. . . . . **45** fr.
5. **Appareil urinaire**, 1927. . . . . **40** fr.
6. **Système nerveux**, 1928. . . . . **45** fr.
7. **La Tuberculose**, 1929. . . . . **55** fr.
8. **Organes hémolymphopoïétiques. — Sang**, 1931 **60** fr.
9. **Maladies infectieuses** (1re série) 1932. . . . . . **55** fr.

Max-M. LÉVY

L'Acidose et l'insuffisance rénale aiguë, chez le nourrisson

(1933). Un volume de 104 pages (*Collection Médecine et Chirurgie pratiques*, N° 55). . . . . **15** fr.

M. FÈVRE
Ancien chef de clinique chirurgicale infantile,
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Chirurgie infantile d'urgence

Préface du Professeur OMBRÉDANNE.

(1933). Un volume de 452 pages avec 110 figures. . . **70** fr.

Cet ouvrage, conçu dans un but pratique, est essentiellement *clinique et technique.*

La clinique y est exposée d'une façon absolument concrète; on y trouvera tous les cas particuliers à l'enfance tels que l'auteur a pu les observer pendant sept années d'hôpital aux Enfants-Malades.

En urgence, le diagnostic clinique pré-opératoire n'est pas toujours possible à préciser. Le diagnostic opératoire, que le chirurgien doit alors poser durant l'intervention, est souvent déduit d'une série de manœuvres qu'il faut savoir exécuter dans un ordre donné. C'est ainsi que l'auteur indique la tactique à suivre pour pouvoir, par exemple, découvrir un diverticule de Meckel ou encore une invagination insoupçonnée, explorer méthodiquement un abdomen de typhique rempli de pus, reconnaître rapidement une péritonite à pneumocoques sans brasser dangereusement les anses intestinales, etc.

Un chapitre envisage la question des malformations congénitales à opérer d'urgence.

L'auteur développe avec précision certains chapitres de *technique.* Il insiste sur les soins post-opératoires, les doses médicamenteuses à utiliser chez les enfants. Cette étude des points de détail acquiert une importance capitale chez l'enfant, l'absence de certaines précautions pouvant compromettre le succès d'opérations brillamment exécutées.

J. POUCEL
Chirurgien des hôpitaux de Marseille.

La sténose hypertrophique du pylore chez le nourrisson

(1933). Un volume de 108 pages avec 16 figures et 8 planches (*Collection Médecine et Chirurgie pratiques,* nº 64). . **20** fr.

Anatomie pathologique, Symptômes, Formes cliniques, Diagnostic, Pronostic et Traitement de cette affection du nourrisson qui sera presque toujours bénigne si le diagnostic et l'opération sont précoces. L'Auteur montre que le diagnostic de sténose pylorique n'est en général pas difficile. Si l'attention est en éveil, le syndrome est trop caractéristique pour que l'on ait grandes chances de s'égarer.

L. BABONNEIX
Médecin de l'hôpital Saint-Louis
(Annexe Grancher.)

Précis de thérapeutique infantile

(1932). Un volume de 508 pages (*Collection de Précis médicaux*).
Broché . . . . . . 45 fr. | Cartonné toile . . . . 55 fr.

Ce livre contient sous un format restreint toute la thérapeutique infantile utilisable par le médecin en pratique courante.

Des méthodes de plus en plus scientifiques et le plus souvent très efficaces sont à la disposition du médecin, mais elles sont si variées dans leurs origines, si complexes dans leurs indications, si délicates dans leurs applications, et tellement liées à l'hygiène et à la prophylaxie que, souvent, il lui devient malaisé de choisir entre elles et de savoir, dans un cas donné, quelle conduite tenir. Ce Précis de thérapeutique infantile lui permettra de prescrire à coup sûr et sans hésitation.

A. LESAGE
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin honoraire des hôpitaux.

Enfance et hérédité

(1933). Un volume de 104 pages avec 6 figures et 6 planches hors texte (*Collection Médecine et Chirurgie pratiques*, n° 59). 20 fr.

Sommaire. — I. L'hérédité et la pathologie du nourrisson; II. Hérédité extériorisée; III. Hérédité latente. Les stigmates héréditaires; IV. L'anatomie pathologique peut-elle fournir des précisions sur les hérédités; V. Tableau général des hérédités morbides; VI. L'arthritisme; VII. La débilité arthritique; VIII. Qu'est exactement l'arthritisme chez l'enfant; IX. Alimentation et traitement de la débilité arthritique.

H. VIGNES
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris.

G. BLECHMANN
Ancien chef de clinique
à la Faculté de Médecine de Paris.

Les prématurés

Physiologie. Étude clinique et thérapeutique.

(1933). Un volume de 163 pages avec 40 figures (*Collection Médecine et Chirurgie pratiques*, n° 60) . . . . . . 20 fr.

A. DESAUX
Ancien assistant de consultation
de l'hôpital Saint-Louis.

A. BOUTELIER
Ancien chef de laboratoire
à l'hôpital Saint-Louis.

Manuel pratique de Dermatologie

Avec la collaboration de Pierre BROCQ,
Professeur agrégé à la Faculté, Chirurgien des hôpitaux de Paris.

(1932). Un volume grand in-8° de 1232 pages, avec 640 figures.
Broché . . . . . **220** fr. | Relié toile . . . . . **250** fr.
En deux volumes reliés *(pour l'étranger)* . . . . . **260** fr.

A l'hôpital, en clientèle, en présence du malade, on feuilletera la première partie (Diagnostic dermatologique, d'après les lésions, suivant les régions, et chez le nouveau-né).

Il suffit de connaître l'alphabet dermatologique formé par les lésions élémentaires pour ouvrir ce livre à la bonne page et y trouver la photographie de la dermatose dont on cherche le diagnostic.

Le nom de la dermatose qu'on vient de reconnaître est suivi d'un numéro indiquant la page de la *troisième partie* (les Dermatoses) où l'on trouve pour cette affection cutanée :

Les différents termes synonymes employés par les divers auteurs;
Une description clinique plus complète;
Un schéma histologique nécessaire pour comprendre la symptomatologie;
Un aperçu étiologique et pathologique où sont condensées les notions essentielles indispensables à la conception d'un traitement;
La thérapeutique et souvent la rédaction de l'ordonnance type.

Hubert JAUSION
Professeur agrégé libre du Val-de-Grâce,
Médecin de l'hôpital Villemin.

François PAGÈS
Ancien externe des hôpitaux
de Paris.

Les maladies de lumière
et leur traitement

Préface du Dr Clément SIMON.

(1932). Un volume de 204 pages, avec 45 figures et 11 tableaux . . . . **45** fr.

Paul RAVAUT
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

Une nouvelle Syphilis nerveuse

Ses formes cliniquement inapparentes.

(1934). Un volume de 200 pages avec 3 planches hors texte en couleurs. . . . . 45 fr.

A côté de la syphilis nerveuse classique que nous diagnostiquons par ses signes cliniques, existent d'autres formes cachées, inapparentes cliniquement, dont la connaissance ne nous est révélée que par l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Ces atteintes étaient complètement ignorées avant 1900, époque à laquelle MM. Widal et Ravaut, en créant le cyto-diagnostic rendirent possible cette étude; dès ce moment, M. Ravaut s'y est consacré et l'a poursuivie pendant plus de trente ans : les faits l'ont amené à une conception nouvelle de la syphilis nerveuse qu'il expose dans ce volume.

P. GASTINEL — *R. PULVÉNIS*
Professeur agrégé — Chef de Laboratoire
à la Faculté de Médecine de Paris.

La Syphilis expérimentale

Étude critique et nouvelles recherches.

(1934). Un vol. de 244 pages avec 19 fig. et 4 planches. 45 fr.

Les auteurs ont étudié chez le lapin les méthodes variées d'inoculation, mettant en évidence la non-réceptivité de certains tissus à l'égard du spirochète directement apporté.

L'ouvrage ne se borne pas à un exposé de recherches personnelles, c'est aussi une synthèse des notions actuellement acquises et un exposé des doctrines qui s'affrontent et intéressent le clinicien et le biologiste : description des lésions provoquées — étude de la syphilis généralisée — infectiosité des organes — problème de la non-virulence du névraxe du lapin et de la non-réceptivité du tissu nerveux — rôle des divers facteurs modifiant l'évolution de la syphilis — infection inapparente et en particulier celle des muridés — culture et mécanisme de l'immunité, ses relations avec les phénomènes allergiques — tels sont les principaux sujets étudiés.

Jean TROISIER
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Beaujon.

Yves BOQUIEN
Interne
des hôpitaux de Paris.

La Spirochétose méningée

(1933). Un volume de 188 pages avec 22 figures . . . . 34 fr.

Georges PORTMANN
Professeur de Clinique oto-rhino-laryngologique à l'Université de Bordeaux.

Traité de technique opératoire oto-rhino-laryngologique

Avec la collaboration de MM. H. RETROUVEY et J. DESPONS
Oto-rhino-laryngologistes des hôpitaux.
Paul LEDUC et G. MARTINAUD
Anesthésiste. Ancien chef de clinique.
Assistants à la Clinique oto-rhino-laryngologique de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

(1932). Un volume grand in-8° de 866 pages, avec 467 figures et 2 planches en couleurs. Broché. **290 fr.** | Relié. **330 fr.**
En deux volumes reliés *(pour l'étranger)* . . . . . **350 fr.**

Livre pratique dans lequel l'illustration, reproduisant les différentes phases de l'acte opératoire, occupe une place de premier plan. L'auteur y donne l'essentiel de ce qu'il faut savoir pour mener l'opération à bien depuis les soins qui précèdent l'intervention jusqu'à la guérison définitive.

Henri-Pierre CHATELLIER
Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux de Paris.

Initiation aux examens courants de la gorge, du nez et des oreilles

(1932). Un volume de 324 pages, avec 152 figures. . **50 fr.**

André MOULONGUET
Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux de Paris.

Manuel d'expertise en otologie

Dépistage des simulateurs.
Pensions. — Assurances. — Accidents.

(1933). Un volume de 106 pages . . . . 16 fr.

Pratique Médico-chirurgicale

Troisième P. M. C.

TROISIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT NOUVELLE

Publiée sous la direction de MM.

A. Couvelaire — A. Lemierre — C. Lenorment
Professeurs à la Faculté de Médecine de Paris.

Secrétaire de la Rédaction : André Ravina.

8 volumes grand in-8° (17 cm. × 25 cm.), formant 8.500 pages de texte et comprenant une abondante illustration sous reliure de bibliothèque, tête dorée.

Tome I. — **Abasie** *à* **bile**, 1250 pages.
» II. — **Biopsie** *à* **démences**, 1045 pages.
» III. — **Demodex** *à* **gérontoxon**, 1108 pages.
» IV. — **Génération** *à* **intestin grêle**, 904 pages.
» V. — **Intestin grêle** *à* **Niouali**, 952 pages.
» VI. — **Nicotine** *à* **podophylle**, 988 pages.
» VII. — **Poignet** *à* **sinus**, 1126 pages.
» VIII. — **Sirops** *à* **zona**, 1162 pages.

La *Pratique médico-chirurgicale* fournit au patricien et à l'étudiant, *classées dans l'ordre alphabétique*, toutes les connaissances éventuelles qui sont disséminées dans les traités de médecine et de thérapeutique, de chirurgie et de technique opératoire, d'obstétrique et de diverses spécialités. Cet ouvrage, dont tous les articles sont signés, est orienté exclusivement vers la Pratique, c'est-à-dire vers la clinique et la thérapeutique.

Prix de l'ouvrage complet :

Les 8 volumes livrés à Paris . . . . **1300 fr.**
Chaque volume séparément. . . . . **165 fr.**

Les 8 volumes (frais de port et d'emballage compris) :

Pour les départements, les colonies et les pays appliquant le tarif français. . . . . **1350 fr.**
Pour l'étranger, demi-tarif . . . . **1400 fr.**
Pour l'étranger, plein tarif. . . . . **1480 fr.**

Traité de Physiologie normale et pathologique

Publié sous la direction de G.-H. ROGER
Professeur honoraire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

et de Léon BINET
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Tome I. — **Physiologie générale.** 1933, 1140 pages avec figures. Broché . . . . **145** fr. | Relié . . . . . **165** fr.

Tome II. — **Alimentation et digestion.** 1931, 566 pages avec 31 figures. Broché . . **80** fr. | Relié . . **100** fr.

Tome III. — **Physiologie du foie et de l'appareil urinaire.** 1928, 756 pages, 81 figures. Broché. **70** fr. | Relié. **85** fr.

Tome IV. — **Les sécrétions internes.** 1928, 586 pages, 125 figures. Broché . . . . **65** fr. | Relié . . . **80** fr.

Tome V. — **Respiration.** 1934, 474 pages avec figures. Broché. . . . . **80** fr. | Relié. . . . . . . **100** fr.

Tome VI. — **Circulation.** 1932, 592 pages, 280 figures. Broché . . . . . . **90** fr. | Relié. . . . . . . **110** fr.

Tome VII. — **Les humeurs, sang et lymphe, réactions d'immunité.** 2e *édition* . . . . (*Sous presse*)

Tome VIII. — **Physiologie musculaire, chaleur animale.** 1929, 742 pages, 186 fig. Broché. **95** fr. | Relié. **110** fr.

Tome IX. — **Système nerveux** (1re *partie*). (1933). 566 pages, 121 figures. Broché. . . . **80** fr. | Relié . . . **100** fr.

Tome X. — **Système nerveux** (2e *partie*) . . (*Sous presse*)

Tome XI (*et dernier*). — **Reproduction et croissance.** 2e *édition* . . . . (*Sous presse*)

Nouveau traité de médecine

Publié sous la direction de MM.

G.-H. ROGER, F. WIDAL, P.-F. TEISSIER.

Secrétaire de rédaction : Marcel GARNIER.

23 volumes grand in-8° de 500 à 1000 pages, avec nombreuses figures et planches hors texte en couleurs, cart. 1/2 toile.

Fascicule I. — **Maladies infectieuses.** 2e *édition*, 1925, 584 pages, 66 figures, 3 planches en couleurs . . . . **60 fr.**

Fascicule II. — **Maladies infectieuses** (*suite*). 2e *édition*, 1928, 912 pages, 89 figures, 10 planches en couleurs. . **85 fr.**

Fascicule III. — **Maladies infectieuses** (*suite*). 3e *édition*, 1927, 608 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs . . **70 fr.**

Fascicule IV. — **Maladies infectieuses et parasitaires.** 2e *édition*, 1925, 820 p., 134 fig., 5 pl. en couleurs. **75 fr.**

Fascicule V. — Tome I. **Maladies infectieuses et parasitaires** (*fin*). 2e *édition*, 1925, 452 pages, 196 figures, 3 planches en couleurs . . . . **55 fr.**
Tome II. **Le Cancer.** 2e *édition*, 1929, 846 pages, 284 figures et 19 planches dont 4 en couleurs. . . . . **100 fr.**

Fascicule VI. — **Intoxications.** 2e *édition*, 1925, 520 pages. 27 figures, 4 planches en couleurs . . . . **65 fr.**

Fascicule VII. — **Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition.** 2e *édition*, 1924, 586 pages, 38 figures. . . . . **65 fr.**

Fascicule VIII. — **Pathologie des glandes endocrines. Troubles du développement.** 2e *édition*, 1925, 462 pages, 102 figures, 1 planche en couleurs . . . . **55 fr.**

Fascicule IX. — **Affections du sang et des organes hématopoiétiques.** 1927, 802 pages, 184 figures et 8 planches en couleurs. . . . . **80 fr.**

Fascicule X. — **Pathologie de l'appareil circulatoire.** (*Cœur et Vaisseaux.*)
Tome I. **Cœur.** 1re *partie*. 1932, 992 pages, 2 planches en couleurs . . . . **135 fr.**
Tome II. **Cœur.** 2e *partie*. 1932, 778 p., 123 fig. **115 fr.**
Tome III. **Vaisseaux.** 720 pages, 130 figures, 8 planches en couleurs . . . . **115 fr.**

Nouveau traité de médecine

(Suite)

Fascicule XI. — **Pathologie de l'appareil respiratoire** (*nez, larynx, trachée, bronches, poumons*). 2e *édition*, 1926, 658 pages, 90 figures, 5 planches en couleurs. . . . **70 fr.**

Fascicule XII. — **Pathologie de l'appareil respiratoire** (*suite*). 2e *édition*, 1926, 596 pages, 56 figures, 10 planches en couleurs. . . . . **70 fr.**

Fascicule XIII. — **Pathologie de l'appareil digestif** (*bouche pharynx, œsophage, estomac*). 2e *édition*, 1926, 858 pages 119 figures, 4 planches en couleurs. . . . . **85 fr.**

Fascicule XIV. — **Pathologie de l'appareil digestif** (*intestin*). 1924, 580 pages, 168 figures, 7 planches en couleurs. **65 fr.**

Fascicule XV. — **Pathologie des glandes salivaires, du pancréas et du péritoine.** 2e *édition*, 1926, 564 pages, 133 figures, 2 planches en couleurs. . . . . **65 fr.**

Fascicule XVI. — **Pathologie du foie.** 1928, 1048 pages, 163 figures, 20 planches dont 11 en couleurs. . . . . **125 fr.**

Fascicule XVII. — **Pathologie des reins**, par Fernand Widal, A. Lemierre, Pasteur Vallery-Radot et P. Abrami. 1929, 1024 pages, 100 figures, 3 planches en couleurs. . . . **125 fr.**

Fascicule XVIII. — **Pathologie du système nerveux** (*sémiologie générale*). 1928, 812 pages, 268 figures en noir et en couleurs, 2 planches en couleurs. . . . . **85 fr.**

Fascicule XIX. — **Pathologie du système nerveux** (*cerveau et cervelet*). 1925, 1016 pages, 261 figures, 40 planches en noir et 5 planches en couleurs. . . . . **105 fr.**

Fascicule XX. — **Pathologie du système nerveux** (*bulbe, nerfs craniens, méninges, moelle*). . . . . (*Paraîtra en* 1933).

Fascicule XXI. — **Pathologie du système nerveux** (*nerfs, sympathique, névroses*). 1927, 900 pages, 415 figures, 1 planche double. . . . . **85 fr.**

Fascicule XXII (*et dernier*). — **Pathologie des muscles, os et articulations.** 1924, 560 pages, 209 figures, 2 planches en couleurs. **65 fr.**

Précis de Pathologie chirurgicale

(Collection de Précis médicaux)

5e édition, entièrement refondue (1928), 6 volumes formant 5480 pages avec 1918 figures.
Chaque volume : Broché. **45** fr. | Cartonné toile. **55** fr.

Tome I. — **Pathologie chirurgicale générale, Maladies générales des tissus**, par P. Lecène, L. Tixier, M. Patel. 992 pages, 360 figures.

Tome II. — **Tête et rachis. Bassin**, par H. Bourgeois, Ch. Lenormant, R. Proust et R. Soupault. 970 pages, 342 figures.

Tome III. — **Cou, Thorax, Glandes mammaires**, par H. Bourgeois, P. Lecène, Ch. Lenormant. 680 pages, 161 figures.

Tome IV. — **Abdomen**, par A. Gosset et D. Petit-Dutaillis, Pierre Duval et J. Gatellier. 918 pages, 355 gravures.

Tome V. — **Appareil génital de l'homme. Pathologie urinaire. Gynécologie**, par E. Jeanbrau, P. Bégouin et F. Papin. 1028 pages, 302 figures.

Tome VI. — **Fractures et Luxations. Affections acquises et congénitales des membres**, par E. Jeanbrau, L. Tixier et M. Patel, R. Proust et R. Soupault. 922 pages, 397 figures.

Précis de Technique opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Nouvelle série : 7 volumes avec de nombreuses figures.

Appareil génital de la femme, par R. Proust et Charrier. *7e édition* (1932).
Broché. . . . . **26** fr. | Cartonné toile. . . . **32** fr.

Membre inférieur, par Georges Labey et J. Leveuf. *6e édition* (1931).
Broché. . . . . **26** fr. | Cartonné toile . . . . **32** fr.

Tête et cou, par Ch. Lenormant et P. Brocq. *7e édition* (1931).
Broché. . . . . **34** fr. | Cartonné toile . . . . **40** fr.

Appareil urinaire et appareil génital de l'homme, par Pierre Duval et Gatellier. *7e édition* (1929).
Broché . . . . . **18** fr. | Cartonné toile . . . . **25** fr.

Précis de Technique opératoire

(Suite)

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. Veau et d'Allaines. 8e *édition* (1928).
Broché . . . . . **18** fr. | Cartonné. . . . . . . **25** fr.

Thorax et membre supérieur, par A. Schwartz et Métivet. 6e *édition* (1932).
Broché . . . . . **26** fr. | Cartonné toile. . . . **32** fr.

Abdomen, par M. Guibé et J. Quénu. 7e *édition* (1930).
Broché . . . . . **34** fr. | Cartonné toile. . . . **40** fr.

Précis de Pathologie médicale

(Collection de Précis médicaux)

Tome I. — 2e *édition*. **Maladies infectieuses**, par Fernand Bezançon et Philibert. . . . . *(Sous presse.)*

Tome II. — 2e *édition*. **Maladies infectieuses** *(2e partie)*, par Fernand Bezançon et Philibert. — **Intoxications**, par Léon Bernard et Jean Paraf. . . . . . . *(Sous presse.)*

Tome III. — 2e *édition*. **Maladies de l'appareil respiratoire**, par Fernand Bezançon et S.-I. de Jong, avec la collaboration du Dr André Bloch (1931). 748 pages, 72 figures, 2 planches en couleurs.
Broché . . . . . **55** fr. | Cartonné toile. . . . **70** fr.

Tome IV. — **Maladies du cœur et des vaisseaux**, par A. Clerc, avec la collaboration de P. Noël Deschamps (1931). 1300 pages, 254 figures.
Broché . . . . . **85** fr. | Cartonné toile . . . **100** fr.

Tome V. — 3e *édition*. **Maladies du sang et des organes hématopoïétiques**, par P. Émile Weil et Marcel Bloch. — **Maladies des reins**, par P. Vallery-Radot (1932). 780 pages, 96 figures, 4 planches en noir et en couleurs.
Broché . . . . . **55** fr. | Cartonné toile. . . . **70** fr.

Tome VI. — 3e *édition*. **Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition**, par Marcel Labbé et G. Vitry. *(Sous presse.)*

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Derniers volumes publiés :

La Collection des Précis médicaux s'adresse aux étudiants pour la préparation de leurs examens et aux praticiens qui, à côté des grands traités, ont besoin d'ouvrages concis mais vraiment scientifiques, qui les tiennent au courant. D'un format maniable, vendus brochés ou cartonnés toile souple, ces livres sont très abondamment illustrés.

M. CHIRAY et P. CHÊNE

Précis de séméiologie médicale appliquée

(1934). 608 pages, 354 figures. Broché . . . . **60** fr.
Cartonné toile . . . . **75** fr.

L. OMBRÉDANNE

Précis clinique et opératoire de chirurgie infantile

(1932). 3e *édition*, 1477 pages, 1008 figures. Broché. . **120** fr.
Cartonné toile. **140** fr.

Gustave ROUSSY

Roger LEROUX *Charles OBERLING*

Précis d'Anatomie pathologique

(1933). Deux volumes, 1344 pages, 582 figures, 4 planches en couleurs. Broché . . **160** fr. | Cartonné toile . . **175** fr.

J. DUCUING

Précis de Cancérologie

(1932). 1260 pages, 516 figures. Broché . . . . **125** fr.
Cartonné toile . . . **140** fr.

L. BABONNEIX

Précis de Thérapeutique infantile

(1932). 508 pages. Broché. **45** fr. | Cartonné toile. . **55** fr.

COLLECTION
"MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

Ces petits ouvrages sont limités à un objet restreint; chacun d'eux est consacré à une question spéciale; ils paraissent assez facilement pour permettre de saisir au moment voulu le problème précis soulevé par les progrès de la technique médicale.

Derniers volumes publiés :

54. — **Le Pneumothorax bilatéral simultané**, par M. Ascoli et M. Lucacer, 1932, 104 pages, 11 planches hors texte . . . . 22 fr.

55. — **L'acidose et l'insuffisance rénale aiguë chez le nourrisson**, par Max. L. Lévy, 1932, 100 pages avec tableaux . . . . 15 fr.

56. — **Diagnostic et traitement du kala-azar méditerranéen chez l'enfant et chez l'adulte**, par M. d'Œlsnitz, 1932, 110 pages, 18 figures . . . . 17 fr.

57. — **Fièvre boutonneuse.** *Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen*, par D. Olmer et Jean Olmer, 1932, 108 pages, 9 figures . . . . 17 fr.

58. — **L'Aérophagie et son traitement**, par Félix Ramond et Dimitresco-Popovici, 1932, 128 pages, 10 figures. 17 fr.

59. — **La Constipation.** *Diagnostic et traitement d'après les conceptions actuelles*, par M. Chiray et R. Stieffel, 1933, 158 pages . . . . 20 fr.

60. — **Les Prématurés.** *Physiologie, Étude clinique et thérapeutique*, par H. Vignes et G. Blechmann, 1933, 163 pages, 40 figures . . . . 20 fr.

61. — **La durée de la grossesse et ses anomalies**, par H. Vignes, 1933, 98 pages . . . . 15 fr.

62. — **Enfance et hérédité**, par A. Lesage, 1933, 104 pages, 6 figures, 6 planches . . . . 20 fr.

63. — **Hypochlorémie et accidents post-opératoires.** *Étude clinique, pathogénique et thérapeutique*, 1933, 146 pages . . . . 22 fr.

64. — **La sténose hypertrophique du pylore chez le nourrisson**, par J. Poucel, 1933, 108 pages, 16 figures et 8 planches . . . . 20 fr.

65. — **Le phlegmon de la loge amygdalienne.** *Diagnostic et traitement*, par G. Canuyt et P. Daull, 1933, 138 pages, 35 figures . . . . 16 fr.

COLLECTION
" LES INITIATIONS MÉDICALES "

Publiée sous la direction du Dr A. Sézary.

André BARBÉ

Volumes actuellement publiés

Psychiatrie

(1930). 198 pages . . . . **16 fr.**

A. SÉZARY

Le Traitement de la Syphilis

(1933). 2e *édition*, 219 pages . . . . **25 fr.**

Jean CATHALA

Pathologie du Nourrisson

(1931). 190 pages . . . . **22 fr**

Marcel BRULÉ

Pathologie du Foie et du Pancréas

(1931). 152 pages . . . . **20 fr.**

A. SÉZARY

Dermatologie

(1932). 236 pages, 84 figures. . . . . **30 fr.**

A. LAFFONT

Gynécologie

(1932). 200 pages, 25 figures. . . . . **22 fr.**

G. JEANNENEY

Séméiologie Chirurgicale

(1932). 232 pages, 99 figures. . . . . **25 fr.**

Pasteur VALLERY-RADOT

Pathologie de l'Appareil urinaire

(1933). 210 pages, 11 figures . . . . **22 fr.**

D'autres volumes de cette collection sont en préparation

Toute commande directe doit être accompagnée de son montant augmenté de 10 p. 100 pour la France et de 15 p. 100 pour l'Étranger, pour frais d'envoi.
Ces livres sont en vente chez tous les libraires.

5122. — PARIS. IMP. LAHURE


ET
M
C
IE